

Г. Мейер и Р. Готтлиб

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
КАК ОСНОВА
ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

I

НАРКОМЗДРАВ СССР
МЕДГИЗ - ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
1940

ЭК

ФА

ЛЕКАР

Издание
проф.

под

ГОСУДАРСТВЕННО

Г. МЕЙЕР и Р. ГОТЛИБ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
КАК ОСНОВА
ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

ТОМ I

Издание девятое, исправлено и снабжено дополнениями
проф. Г. МЕЙЕРОМ и проф. Эрнстом П. ПИКОМ

Перевод

А. М. ПЕТРУНЬКИНОЙ

под редакцией заслуженного деятеля науки
проф. А. А. ЛИХАЧЕВА

НАРКОМЗДРАВ СССР
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

1940

ЛН-52

Редактор А. А. Лихачев.

Корректоры Н. А. Тырса-Эльманович и Я. А. Левенштейн.

Техн. редактор И. М. Фролов.

Художник Г. И. Данилов.

Сдано в набор 4/X 1938 г.

Подписано к печати 25/XII 1939 г.

Ленинградский № 5005. Тираж 5.000. Печ. лист. $39\frac{1}{2} + \frac{5}{8}$ п. л. вклейки. Бум. лист. $20\frac{1}{16}$. Уч.-изд. лист. 55,33. Формат бум. 60×92. Вишерского бумкомбината. Ленмедгиз № 86/Л. Знаков в печ. л. 50.100. Заказ № 575. Цена 28 р. 40 к. Переплет 1 р. 60 к.

2-я типография ОГИЗа РСФСР треста „Полиграфкнига“ „Печатный Двор“ им. А. М. Горького.
Ленинград, Гатчинская, 26.

Стр.	Стр.
323	17-27
529	4-5
601	12-
621	14-
Химия пи Фармак Желудок Секреци вание в механика п	

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ЗАМЕЧЕННЫЕ ОПЕЧАТКИ

Стр.	Строка	Напечатано	Следует
323	17—27 сверху		
529	4—5 снизу		
601	12—15 сверху		
621	14—19 сверху		

М. Фролов
И. Данилов
25/ХІІ 1939 г.
1/18. Уч.-изд.
Знаков в печ
М. Горького

Химия пищеварения	257
Фармакология пищеварительных желез	257.
Секреция слюны	257.
Желудочная секреция	260.
Секреция поджелудочной железы	264.
Секреция желчи	265.
Секреция кишечных желез	268.
Всасывание в пищеварительном канале	269.
Механика пищеварения	272

*

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Предисловие редактора русского перевода	5
Предисловие к восьмому изданию	6
Из предисловия к первому изданию	7

Сущность и условия действия лекарств

Коллоидная структура протоплазмы 9. — Поверхностная активность 10. — Проницаемость 12. — Восприятие и выделение 15. — Накопление 19. — Действующее количество 20. — Различия реакции 22. — Антагонизм 23. — Ионное равновесие 27. — Иммуни-тет 30. — Синергизм 33. — Анафилаксия 37. — Идиосинкразия 39. — Коллоидная терапия 43. — Экспериментальная терапия 45.

Фармакология двигательных нервных окончаний

Кураре и другие вещества, действующие по типу курарина 47. — Гуанидин 57.

Фармакология центральной нервной системы

Центрально возбуждающие средства	60
Стрихнин 61. — Повышение рефлекторной возбудимости и тетанус 61. — Другие центрально возбуждающие средства 75. — Общие сведения об алкалоидах 75. — Судорожные яды 75. — Средства, возбуждающие кору большого мозга 76.	
Центральный паралич и наркоз	78
Группа морфина 80. — Скополамин 99. — Соли брома 102. — Соли магния, кальция и калия 108. — Группа алкоголя 111. — Не содержа-щие галогенов снотворные 135.	
Ингаляционные анестезирующие	143
Эфир 146. — Хлороформ 147. — Хлор-этил 172. — Закись азота 175. — Этилен, строение и действие 177.	
Теория наркоза	180

Фармакология чувствительных нервных окончаний

Возбуждение чувствительных нервных окончаний	200
Местная анестезия и методы	200
Группа кокаина 203. — Замещающие кокаин средства 213.	

Фармакология автономной нервной системы

Реакции симпатических и парасимпатических нервов и узлов	229
---	------------

Фармакология глаза

Действие ядов на сетчатку	237
Действие на радужную оболочку и musculus ciliaris	239
Физостигмин 246. — Пилокарпин 247. — Атропин 248. — Кокаин 253. — Адреналин 254.	
Агенты, вызывающие воспаление и действующие антисептически на глаз	256

Фармакология пищеварения

Химия пищеварения	257
Фармакология пищеварительных желез 257. — Секретция слюны 257. — Желудочная секреция 260. — Секретция поджелудочной железы 264. — Секретция желчи 265. — Секретция кишечных желез 268. — Всасы-вание в пищеварительном канале 269.	
Механика пищеварения	272

Рвотные средства 274. — Средства, непосредственно возбуждающие рвотный центр 275. — *Aromorphinum hydrochloricum* 275. — Рефлекторно действующие рвотные 277. — *Radix Ipecacuanhae* 277. — *Cuprum sulfuricum* 278. — *Zincum sulfuricum* 279. — *Tartarus stibiatus* 280. — Борьба со рвотой 281. — Нормальные движения желудка и кишок 282. — Слабительные средства 295. — Закрепляющие слизи (*mucilaginosae*), *Bolus*, животный уголь 314. — Вяжущие 315. — Дубильные вещества 317. — Соли металлов 319.

Фармакология половых органов

Половые гормоны 323. — Иохимбин 327. — Млекогонные вещества 328.

Движения матки 329

Пилокарпин, адреналин 330. — Экстракты гипофиза 331. — Препараты спорыньи 333. — Гравитол 340. — Хинин 340. — Папаверин 341. — Гидрастин и гидрастинин 346. — Котарнин 346.

Фармакология кровообращения

Общая часть 347

Анализ фармакологического влияния на кровообращение 348. — Фармакология сердца 360. — Влияние на частоту сердечбиений (хронотропия) 372. — Проведение возбуждения в сердце (дромотропия) 381. — Способность к реакции (батмотропия) 383. — Влияние на состояние сердечной мышцы (тонотропия и инотропия) 384. — Расстройства ритма 386. — Фармакология венечных сосудов 388. — Фармакология сосудов 397. — Шок и коллапс 419. — Спазм сосудов и высокое давление 431.

Специальная часть 447

Сосудистые и сердечные средства 447. — Наперстянка 447. — Химия гликозидов наперстянки 448. — Действие наперстянки на сердце 456. — Оравление наперстянкой 471. — Действие наперстянки на сосуды 475. — Отношение между действием наперстянки на сердце и на сосуды 479. — Всасывание и связывание гликозидов наперстянки 483. — Кумуляция гликозидов наперстянки 490. — Рвота от наперстянки 494. — Оценка препаратов наперстянки 495. — Терапевтически применяемые препараты наперстянки 498. — Листья наперстянки 499. — Алкогольные и водные экстракты 502. — Готовые препараты наперстянки 504. — Строфантин 506. — *Scilla* 508. — Цимарин 509. — Горицвет, ландыш и спартеин 510. — Терапевтическое применение наперстянки 512. — Лечение наперстянкой при слабости сердечной мышцы 512. — Лечение наперстянкой при расстройствах ритма 516. — Соли кальция и калия и наперстянка 520. — Действие алкалоидов хины на сердце 524. — Кофеин и родственные ему средства 528. — Действие кофеина на сердце 530. — Действие кофеина на сосуды 535. — Препараты кофеина 538. — Адреналин (супраренин) 541. — Действие адреналина на сосуды 554. — Действие адреналина на кровяное давление 556. — Оравление адреналином 568. — Влияние на секрецию адреналина 569. — Кора надпочечников 573. — Терапевтическое применение адреналина 578. — Замещающие адреналин средства 582. — Эфедрин 583. — Симпатол 586. — Действующие начала гипофиза 588. — Камфора и родственные ей средства 593. — Стрихнин 602. — Алкоголь и эфир 604. — Нитриты 607. — Папаверин 612. — Иохимбин, эрготоксин 614. — Гистамин, ацетилхолин 616. — Никотин 621. — Мускарин 624. — Пилокарпин, физостигмин, атропин 628. — Средства, повреждающие сердце 630.

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРА РУССКОГО ПЕРЕВОДА

Руководство Г. Мейера и Р. Готлиба (умер в 1924 г.), предлагаемое ныне советскому читателю в переводе с девятого немецкого издания, пересмотренного и дополненного Г. Мейером и Э. Пиком, представляет собой глубоко продуманную сводку данных по экспериментальной фармакологии, откуда читатель может получить полную картину современного состояния этой науки, ее достижений и методики.

Первый русский перевод книги вышел в 1914 г. со второго немецкого издания. С тех пор это руководство выдержало в Германии еще семь последующих изданий, причем каждый раз снабжалось авторами дополнениями, а в отношении некоторых отделов подвергалось и полной переработке.

Таким образом издание, с которого сделан настоящий перевод, существенным образом отличается от книги, послужившей четверть века назад оригиналом для первого русского перевода.

Книга снабжена обширными литературными указаниями, дающими возможность найти руководящую литературу по всем более или менее важным вопросам фармакологии (цитируется около 4000 авторов).

Сведениям собственно фармакологическим в каждом отделе предпосланы анатомо-физиологические обзоры, которые в настоящей книге изложены подробнее, чем в первых изданиях, и приведены, подобно собственно фармакологическим главам, в полное соответствие с современным научным пониманием рассматриваемых вопросов.

К существенным достоинствам книги надо отнести строгую согласованность в трактовке приводимого, чрезвычайно богатого и разнообразного экспериментального материала. При этом неизбежно должна была проявиться индивидуальность авторов и их общее мировоззрение на биологические, в частности — фармакологические процессы.

Материал в книге расположен по отделам, излагающим воздействие лекарственных веществ по органам и функциям организма. Подобное размещение фармакологических данных очень ценно для клинициста, так как облегчает выбор лекарства при заболевании того или другого органа; отвечает оно и потребностям фармаколога-экспериментатора, изучающего сравнительное действие различных лекарств на данную функцию организма.

Менее пригодна книга для студентов, впервые приступающих к изучению фармакологии, требованиям которых не отвечает указанное выше расположение материала. Для них легче изучать фармакологию в порядке распределения лекарственных веществ с рассмотрением в каждой главе всех сторон действия средств данной группы.

Кроме того, по обилию материала книга слишком тяжела для начинающих. Однако для студентов старших курсов, равно как и для врачей, желающих подробно разобраться в механизме действия применяемых лекарственных веществ, эта книга может служить исключительно ценным пособием.

Русский перевод исполнен по возможности ближе к подлиннику; произведены незначительные сокращения в части общих рассуждений авторов. Весь же фактический и экспериментальный материал приведен полностью.

Дополнения к девятому изданию, помещенные в немецком подлиннике после основного текста, в русском переводе перенесены в основной текст.

Примечания и дополнения редакции русского перевода, отмеченные звездочкой (*), сводятся главным образом: 1) к указаниям дозировок лекарственных средств согласно VII изд. Фармакопеи СССР, 2) к перечислению главнейших препаратов, изготавливаемых в СССР и выпускаемых под оригинальными названиями, 3) к ссылкам на некоторые наиболее важные работы советских авторов.

В работе по редактированию книги существенную помощь мне оказал мой дорогой, безвременно скончавшийся друг доц. М. М. Лихачев.

А. Лихачев

ПРЕДИСЛОВИЕ К ВОСЬМОМУ ИЗДАНИЮ

За последнее десятилетие появилась такая масса новых фактов в физиологии, патологии и фармакологии, что наша книга (седьмое издание, 1925 г.) отстала в отношении почти всех затрагиваемых в ней областей этих дисциплин. По этой причине и ввиду отсутствия другого современного труда, который мог бы служить и как учебник и как научный путеводитель в экспериментальной фармакологии и патологии, мы заново переработали нашу книгу. Значительную часть этого труда взял на себя мой многолетний сотрудник и друг проф. д-р Эрнст П и к. Особенно полно он переработал главу о кровообразовательной переработке — отчасти сокращению, отчасти расширению, и тот, кто захотел бы взять на себя бесполезный труд сравнить предыдущее издание с последним, нашел бы, что совсем без изменений остались только немногие страницы книги. Большинство же отделов изменено весьма существенно, а отчасти даже радикально переработано. Известный физик¹ недавно написал: «Человек науки привык к тому упреку, что он постоянно меняет свои взгляды, чем, между прочим, хотят сказать, что его не следует принимать слишком всерьез». Это, повидимому, то отношение, которое, хотя далеко не всегда и не как правило, но иногда все же проявляется в медицинских кругах к экспериментальной фармакологии, что, конечно, не очень благо-

¹ James J e a n e s, Вселенная и ее загадки.

приятствует ее процветанию среди других медицинских специальностей. *Inde navigare necesse est* (поэтому необходимо пуститься в плавание).

Авторы научных трудов обычно считаются с экспериментальными данными, открытиями, взглядами и теориями других только в том случае, если они были обнародованы в специальных журналах или отдельных статьях, но редко тогда, когда они появились как составная часть учебника. Вероятно это происходит потому, что обычно принято считать научный материал учебников не результатом оригинальной работы, а почерпнутым из других источников. Мы сочли нужным указать, что такой взгляд только отчасти справедлив по отношению к излагаемым в этой книге теориям.

Мы благодарим д-ра R. K o l m'a за тщательное составление предметного и именного указателя.

Hans Horst Meyer

Март 1933.

ИЗ ПРЕДИСЛОВИЯ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

Экспериментальная фармакология в самом широком смысле этого слова рассматривает реакции живых организмов по отношению к химическим агентам или, что то же, поведение организма при химически измененных условиях жизни: фармакология — часть биологии.

Среди бесконечного числа возможных фармакологических реакций особенный интерес представляют те, которыми врач пытается пользоваться с лечебными целями. Эта часть фармакологии — «научное учение о лекарствах» в узком смысле — является теоретическим обоснованием лекарственного лечения. Если одной из главных задач фармакологии должно являться объяснение влияния лекарств на болезненные процессы, то здесь она приходит в непосредственное соприкосновение с общей патологией, т. е. с изучением самых болезненных расстройств. Вместе с последним фармакология должна научить, как можно лекарственными средствами воздействовать на функцию органов и вернуть ее к норме. В этом — ее значение для клинического преподавания и врачебной практики. Поэтому предлагаемое нами изложение научного учения о лекарствах примыкает к медицинской проблеме — о месте и причине болезненных расстройств.

Вена—Гейдельберг, Март 1910.

СУШ

Всякая
щих одно
из которы
результат
клетки; эт
(появлении

Все, чт
щую клет
как «разд
жения и
Последний
химическо
этим рефле
обнаружит
цин; поэто
нальных р
на раздра
функциона
проявиться
тропно. ²

Физико-
является е
ных ³ колл
коллоида
частицы ко
ния золя в
хранении и
ные частиц
различных
ле, лучист
тролитами

¹ См. В. i
kelungsmescha
² Повыш
нужно четко
Вд. 96.

³ Коллоид
(притяжение,
в воде — гид
Prime. Gaid
Berlin 1926.

СУЩНОСТЬ И УСЛОВИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Всякая функция клетки складывается из суммы многочисленных, идущих одновременно или следующих друг за другом процессов, каждый из которых может быть количественно изменен на свой особый лад, результатом чего может явиться *качественно* измененная функция клетки; это относится в особенности к химическим функциям распада (появление «ненормальных» продуктов обмена и т. д.).

Все, что изменяет химически или физически нормально окружающую клетку среду, действует при достаточной силе такого воздействия как «раздражение». Наша задача — определить вид и силу раздражения и сопоставить его с наблюдаемым результатом воздействия. Последний складывается из непосредственного и немедленного физико-химического *изменения вещества* затронутой клетки и из вызванного этим рефлекса — ответа раздраженных клеток. Такой рефлекс может обнаружиться в изменении обмена, роста или специфической функции; поэтому можно говорить о нутритивных, формативных и функциональных раздражениях и воздействиях.¹ Последнее может повлиять на раздражимость, возбудимость (порог раздражимости) и наличную функциональную способность (разряд энергии), т. е. результат может проявиться положительно или отрицательно, батмотропно или инотропно.²

Физико-химической основой для любого раздражения протоплазмы является ее *коллоидная природа*. Протоплазма состоит из гидрофильных³ коллоидов в виде студня, т. е. представляет вязкий раствор коллоида или, правильнее, гидрофильный эмульсоид, дисперсные частицы которого легко переходят полностью или частично из состояния золя в гель и обратно, что, между прочим, обнаруживается в сохранении или исчезновении броуновского движения.⁴ Коллоидальные частицы протоплазмы легко меняют свою величину и число от различных воздействий. К ним относятся теплота, механическое усилие, лучистая энергия и т. д., и прежде всего соприкосновение с электролитами (солями, основаниями и кислотами), благодаря которому

¹ См. B i e r, Münch. med. Woch., 1921; B. M a r c h a n d, Arch. f. Entwicklungsmechanik d. Organe, 1922, Bd. 51.

² Повышенную возбудимость и усиленное возбуждение не всегда, но иногда, нужно четко различать. См. W. H e u b n e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 96.

³ Коллоидные частицы, вступающие в более тесную связь с растворителем (притяжение, обволакивание), называются лиофильными, а при растворении в воде — гидрофильными.

⁴ G a i d u k o v, 1910; B a y l i s s, Proc. R. Soc., 1920, vol. 91; B a y l i s s, Princ. of gener. Physiol., London 1920; на немецком языке: M a a s s u. L e s s e r, Berlin 1926.

частицы получают (или теряют ^{1*}) электрический заряд, и, смотря по виду и распределению зарядов, или уплотняются (свертываются, коагулируют), или же рассеиваются (пептизируются, растворяются). ²

Каждая дисперсная частица отделяется от окружающей ее среды поверхностью, и, следовательно, общая площадь поверхности всех частиц гидрозоля, как сумма всех отдельных поверхностей частиц, зависит от степени дисперсности. Это необыкновенно большое по сравнению с молекулярными, т. е. истинными растворами, ³ а также и с суспензиями грубых частиц, *развитие поверхности является первым специфическим свойством коллоидов*. Оно имеет существенное значение для состояния коллоидов вообще, а в особенности для клеточной протоплазмы. Под влиянием направленных внутрь молекулярных сил притяжения всякая поверхность, подобно натянутой эластической мембране, испытывает силы натяжения, стремящиеся ее уменьшить и препятствующие ее расширению; это — *поверхностное натяжение*, величина которого равна коэффициенту поверхности, умноженному на свободную *поверхностную энергию*; натяжение это при соответствующих условиях может превратиться в работу уменьшения поверхности.

По второму закону термодинамики (закону энтропии) всякая свободная энергия стремится уменьшиться; поэтому всякий *возможный* для данной системы процесс, могущий уменьшить количество ее свободной энергии, должен *действительно* произойти. Таким процессом в данном случае является установленное на опыте уменьшение поверхностного натяжения на границе водной и другой жидкой или газообразной фазы, ⁴ вызываемое растворенными веществами, соответственно их концентрации. Эти вещества по необходимости должны собираться на поверхности, насколько допускают это внутренние и внешние, действующие в противоположном направлении силы, потому что таким образом достигается на поверхности максимальное уменьшение энергии [энтропия (теорема $G = H - TS$)].

Бесчисленное количество веществ обладает способностью понижать поверхностное натяжение раствора; поэтому они должны при соприкосновении с пограничной поверхностью собираться на ней, так что плотность растворенного вещества на пограничной поверхности может стать значительно больше, чем в обеих фазах. Такие вещества поэтому называют **поверхностно-активными**, или, ввиду соответственного отношения их к капиллярам, — **капиллярно-активными**; накопление же этих веществ на поверхности называется *адсорпцией*. ⁵

Нужно подчеркнуть, что понижение натяжения растворенным веществом и соответствующая ему поверхностная адсорпция не следуют закону действия

¹ * Здесь и ниже знаком * (звездочкой) отмечены примечания и дополнения редакции русского перевода.

² Н. Handowsky, Leitf. d. Kolloidchemie, Dresden u. Leipzig 1925; W. Pauli u. E. Valkó, Elektrochemie d. Kolloide, Wien 1929.

³ Конечно, самое глубокое раздробление — молекулярное, но при нем уже нельзя больше говорить о поверхностях в смысле капиллярно-химического действия.

⁴ Составляющие систему части, разделенные физическими поверхностями, называют «фазами», например, масло и вода, кристалл соли и раствор, лед и вода.

⁵ Наряду с этой физической адсорпцией в тесном смысле, существует и электрохимическая, вызываемая специфическим взаимодействием ионов на твердых поверхностях.

масс, но при более низких концентрациях бывают *относительно* (не абсолютно!) больше, чем при высоких. Это — момент, имеющий значение при «накоплении яда» в клетках и тканях и извлечении его последними из очень разведенных растворов.

Почти все «яды», т. е. сильно действующие средства, а также большинство гидрофильных коллоидов, белки, токсины, обладают высокой поверхностной активностью, а потому эти вещества в первую очередь адсорптивно связываются протоплазмой клетки и ее дисперсными фазами.¹ Однако после этого их специфически взаимодействующие молекулярно-химические сродства и сродства их к растворителю вступают в борьбу с поверхностной энергией, причем эти виды сродства, как правило, определяют как качественно, так и количественно специфическое *распределение* какого-либо яда в организме и в его дифференцированных клеточных тканях и специфическое органотропное, а может быть и этиотропное *действие*.² Это, между прочим, следует и из различного фармакологического действия оптических изомеров, являющихся идентичными веществами³ во всех остальных химических и физических отношениях, включая и поверхностную активность.

В гомологических рядах веществ, например в ряде гомологов алифатических спиртов, наблюдается, как правило, идущая параллельно с химической фармакологической лестницей, т. е. одинаково ступенеобразно возрастающая или убывающая сила действия. Так как подобные вещества одновременно обнаруживают и аналогичное изменение поверхностной активности, пробовали поставить с ней в связь, как с важнейшей причиной, и наблюдавшуюся силу действия. Однако это неправильно, потому что в рядах гомологов все физические и химические свойства обнаруживают тоже постепенное изменение, и в том же направлении, а поэтому любое из них с одинаковым правом можно было бы принять за «причину» или «условия действия». Поэтому сравнение рядов гомологов для выяснения причинных отношений между действием и каким-либо определенным физико-химическим свойством может явиться источником ошибок.

Если два или больше поверхностно-активных веществ вступают в борьбу за обладание поверхностью, то наиболее активное *вытесняет* более слабое. На этом основано очищающее действие мыла (мыльной пены *), обесцвечивание окрашенного шелка спиртом и т. д. В некоторых случаях этим объясняется также и *обезвреживание яда* проти-

¹ Внутривенно введенные яды частично и временно связываются коллоидами плазмы крови; Beutner a. Storm van Leeuwen, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1924, vol. 24.

² Даже в чрезвычайно дисперсной фазе растворенное поверхностно-активное вещество собирается и почти бесконечно тонком поверхностном слое относительно в большем, но абсолютно и гораздо меньшем количестве, чем во внутренней массе фазы; которое из двух изменений, преимущественно химическое — *массы* — или же преимущественно физическое — *поверхности* — определяет наблюдаемое биологическое нарушение, — нужно исследовать в каждом отдельном случае.

³ О действии оптических изомерных тропеоинов — см. ниже Cushman, 1923, и кокаинов — R. Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 97, и Hoppe-Seylers Zeitschr., 1923, Bd. 130, или о действии оксифенил-молочных кислот: l-форма проникает легко, а d- и dl-формы почти не проникают в клетки крови, хотя эти формы не различаются ни капиллярной активностью, ни растворимостью в липоидах. Kotakei Corp., Journ. of Bioch., Kyoto 1922, vol. 1; см. также H. Seel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 122; Keeser, 1928, Bd. 129.

воядием. Сюда же относится и тот замечательный факт, что более активное вещество часто легче захватывается поверхностью, если оно вытесняет при этом уже ранее адсорбированное более слабое: противоядие сильнее действует на отравленную клетку, чем на не отравленную; в дальнейшем мы познакомимся с такими случаями (атропин — холин, эфир — стрихнин и т. д.). Нейтральные соли обычно усиливают сообразно своей концентрации адсорпцию поверхностно-активных веществ, что имеет значение для некоторых фармакологических воздействий (см., например, Дезинфицирующие).

Вторым свойством гидрофильных или лиофильных коллоидов является их способность *набухать*, т. е. увеличивать свой объем в водной среде, другими словами — воспринимать и накапливать воду. Силу, увеличивающую объем или связывающую воду, называют *давлением набухания*; оно сходно с осмотическим давлением молекулярных растворов, но не *равнозначно ему по сущности и подчиняется другому закону*: само собой разумеется, что дисперсные частицы коллоида, отделенные от водного окружения непроницаемой для коллоида перепонкой, производят, соответственно своему броуновскому движению и аналогично молекулам газа, давление на эту мембрану и всасывают воду. Это осмотическое давление пропорционально густоте частиц в растворе. К этому присоединяется еще гораздо *более действительное* и значительное прямое *электростатическое притяжение* воды частицами коллоида, так называемая *гидратация*, наблюдаемая в меньшей степени также и у молекулярных агрегатов высококонцентрированных растворов солей. Вызванное гидратацией давление набухания *зависит от величины частиц* и химического состояния дисперсных фаз (связывание с ионами, электрический заряд, состояние золя и геля, структура) и оказывается чрезвычайно чувствительным к некоторым *нервным и химико-каталитическим* влияниям. Оно растет с величиной частиц, а так как последняя, как правило, быстро возрастает с повышением концентрации, то и давление от набухания изменяется не в одинаковой степени, а *гораздо сильнее, чем концентрация*. Это значит, например, что при всяком хотя бы совсем небольшом *разведении* (обогащении водой) плазмы крови, ее связывающая воду сила, ее «давление набухания» падает *непропорционально* быстро, а при каждом *обезвоживании* оно непропорционально сильно возрастает, что, между прочим, имеет решающее значение для *мочеотделения*.

Третье свойство коллоидов — их способность *тормозить диффузию* растворенных веществ коллоидов (за немногими исключениями) — вполне, а кристаллоидов — избирательно в большей или меньшей степени. Так как во всякой водно-коллоидной фазе (системе *) пограничная поверхность (ее коллоидной фазы *), согласно правилу *G i b b s - T h o m s o n'a*, наиболее плотна, она и представляет наибольшее препятствие для диффузии, особенно в тех случаях, когда, как это имеет место во многих клетках, она уплотнена в настоящую перепонку. Ввиду этого поверхности клеток действуют вообще как *полупроницаемые* мембраны, т. е. они легко проницаемы для воды, а если поверхностные коллоиды содержат липоиды, то и

для растворимых в липоидах веществ. Что касается солей и других химических веществ, то поверхности клеток для них трудно или вовсе непроницаемы. Отсюда следует зависимость состояния всех клеток от осмотического давления окружающего их водного раствора; в гипертоническом они сморщиваются, в гипотоническом — набухают.

Большая изменчивость коллоидных систем проявляется особенно резко на коллоидных клеточных мембранах и поверхностях, так как благодаря легко изменяющемуся заряду, плотности, гидратации и расположению частиц проницаемость для электролитов и неэлектролитов изменяется не только количественно, но прежде всего качественно. Изменения наблюдаются именно в их «избирательном сродстве», так что, например, некоторые вообще легко проникающие ионы начинают задерживаться или, наоборот, проникать. Этот момент имеет чрезвычайно существенное значение для процессов восприятия и выведения веществ и делает возможной для клетки избирательную работу концентрации или разведения.

Работа может происходить за счет превращения различных форм энергии; она возникает частично за счет поверхностных сил фаз, т. е. электрической разности потенциалов, образующейся на любом пограничном слое, отграничивающем друг от друга ионы с неодинаковой скоростью диффузии и действующем как «ионное сито», проницаемое, например, для катиона и непроницаемое для аниона. Всякое изменение проницаемости мембраны изменит поэтому имевшееся ранее соотношение ионов и соответствующую разность потенциалов (например при «токе покоя») и обусловит новую разность последних (например при «токе действия»).

То, что сказано здесь о проницаемости мембран, в основном справедливо для всякого пограничного слоя фаз, а в коллоиде, значит, и для всех поверхностей его дисперсных частиц. Таким образом агент, действующий на наружную поверхность коллоидного образования, при некоторых обстоятельствах проявляет свое «поверхностное действие» и внутри образования, на всех его коллоидных частицах, изменяя их состояние проницаемости или равновесия.

Основываясь на многочисленных наблюдениях, можно принять, что повышение проницаемости, как правило, соответствует толчку и раздражению, т. е. возбуждению, а снижение — торможению и успокоению, наркозу или параличу. Это указывает на то, что состояние поверхности, и особенности проницаемость клеточной протоплазмы, вполне или частично регулирует обмен энергии и веществ в клетке и таким образом является существенным условием ее физиологической функции.

Минимальная толщина (несколько миллимикрон) и (несмотря на колоссальное протяжение) чрезвычайно малая масса поверхностных слоев в коллоидно-дисперсных системах делают возможными необходимые для биологической функции клетки быстроту и чувствительность всех идущих в различных направлениях реакций.

Пример высокой чувствительности тканевых коллоидов и клеток представляет, между прочим, кровь. Уже длящиеся всего секунду соприкосновения с смачиваемой поверхностью стеклянного шприца изменяет только что взятую из вены кровь настолько, что, будучи введена обратно в вену, эта кровь становится

раздражающим веществом. Так же действует и поступление нормальной тканевой жидкости в кровь, например, вызываемое значительным кровопусканием; весьма вероятно, что при этом в первую очередь страдают высокочувствительные кровяные пластинки, а их распад влечет за собой другие последствия, и, наконец, наступает свертывание крови.

Однако не исключено и то, что сами коллоиды плазмы непосредственно от контакта со стеклом претерпевают коллоидно-химические изменения, например изменение поверхности. Возможность или, скорее, вероятность таких изменений только благодаря контакту поверхностей без химической реакции в более тесном смысле слова мы наблюдаем и при воздействии на кровь и ткани любых коллоидных суспензий и не только гидрофильных эмульсионных коллоидов, например белков или коллоидной кремнекислоты, но и суспензионных коллоидов, например металлических зольей (см. Коллоидная терапия, стр. 43). Поэтому представление о «растворе» как необходимом условии действия яда необходимо распространить и на *высокодисперсные суспензии* веществ, химически, т. е. молекулярно, нерастворимых.

Правильно было бы дополнить старое правило: «*corpora non agunt nisi soluta*» (тела не действуют, если они не растворены) словами: «*seu solubilia*» (или нерастворимы). Нерастворенный цинк действует на водную серную кислоту, растворяясь в ней, нерастворимое в ней золото не действует. Это справедливо для всех фармакологических реакций. Если соединение или вещество вовсе не растворяется в организме, как, например, сернокислый барий или парафин, то оно не действует; если же оно растворимо или становится растворимым в результате взаимодействия с тканями, как, например, сера — оно может действовать.

Большинство противоядий, применяемых при отравлениях, служит для того, чтобы превратить яды в желудке и кишечнике в нерастворимые или, по крайней мере, медленно и трудно растворимые соединения и, таким образом, остановить или хотя бы замедлить действие этих ядов.

Растворимость, следовательно, — первое условие всякого действия, второе условие — достаточное количество, иными словами — та концентрация, в которой растворенный яд соприкасается с клетками, на которые он должен подействовать. Если клетки задерживают и накапливают яд, то даже очень слабая концентрация может оказаться достаточной для того, чтобы вызвать заметное действие. Это известно еще со времен *Naegeli* (1893)¹ под названием «олигодинамического» действия солей металлов, например *Cu* в разведении 10^{-7} на нити спирогиры (*Spirogyra*) и т. п.² В некоторых случаях действие обнаруживается при еще гораздо больших разведениях; так, обонятельные органы многих животных, а именно самцов насекомых, различают в воздухе и неизмеримо больших разведениях пахучие вещества, служащие для отыскания самки, находящейся в брачном периоде.

Конечно, величина действующего разведения имеет свои пределы: грамм-молекула любого вещества содержит $6,2 \times 10^{23}$ молекул (*L o*

¹ *Schwendener u. Cramer, Denkschr. Schweiz. Natur. Ges. 1893, Bd. 93.*

² См. также. *Ch. Richet, Arch. int. Physiol., 1905/6, vol. 3/4; Bioch. Zeitschr., 1908, Bd. 11.*

с с н и
за котор
молеку
ческом
не обла

Если
жевые кл
слабее, то
ших обсто
преувелич

При л
деляющи
растворе

Для
(кожи и
никать

трудно п
и тверды

стр. 317)
кают, че

легко ди
справедл

циркулир
Конце

чественно
сывания)

Быстр
при внутр

хании; по
нее и поч

следнем сл
чаткой и,

держивает
Всасыва

мельчайши
стенок. На

ном, уплотн
нее, чем он

¹ Ср. *Woch. 1925*
W. Riepenh
Med. Kl., 19
Wien. kl. W
Nr. 31, L. 1
a. A. E. 114
p. 114, An

s c h m i d t, 1865); разведение до 10^{-24} является поэтому пределом, за которым вообще в растворе не должно больше встретиться ни одной молекулы вещества. В таком случае не может быть и речи о химическом воздействии раствора, если только растворитель сам по себе не обладает способностью воздействия.

Если, несмотря на это, наблюдается измеримое действие на парameции, дрожжевые клетки, зародыши лягушки (головастиков) растворов в 10^{-80} и даже еще слабее, то подобные наблюдения следует отнести за счет неизвестных привходящих обстоятельств и ошибок опыта. В соответствии с этим можно расценивать преувеличения гомеопатов и их приверженцев.¹

При непосредственном местном воздействии ядов и лекарств определяющим моментом является примененное их количество, а для уже растворенных веществ — примененная концентрация.

Для воздействия на лежащие не вполне поверхностно, слои тела (кожи и слизистых *) имеет большое значение способность ядов проникать вглубь; разрушающие ткань (едкие, прижигающие) вещества трудно проникают, если поверхностные продукты прижигания вязки и тверды; легче — если они рыхлы или жидки (см. Прижигающие, стр. 317). Растворимые в липоидах вещества, в общем, легче проникают, чем нерастворимые в них, а из последних быстрее проникают легко диффундирующие, чем трудно диффундирующие. Это, конечно, справедливо и для восприятия ядов клетками отдаленных органов из циркулирующей крови.

Концентрация яда в крови, главным образом определяющая количественное распределение его в органах, зависит от восприятия (всасывания), выведения и разрушения яда.

Быстрее всего и в полной примененной дозе яд поступает в кровь при внутривенном введении и, если дело идет о газах, — при вдыхании; почти так же быстро — при внутримышечном, гораздо медленнее и почти всегда неполно — при подкожном впрыскивании, в последнем случае потому, что часть яда адсорбируется подкожной клетчаткой и, в зависимости от свойств яда, более или менее сильно задерживается.

Всасывание яда из подкожной клетчатки капиллярами сосудов и мельчайшими венами зависит от скорости тока в них и от состояния их стенок. На это состояние можно воздействовать, например, адреналином, уплотняющим стенки.³ В общем, раствор всасывается тем медленнее, чем он концентрированнее. Всего медленнее и всего несовершен-

¹ Ср. недавнюю критическую оценку таких опытов: W. Heubner, Kl. Woch., 1925, Nr. 29/30; Münch. med. Woch., 1925, Nr. 23; O. Tammann u. W. Rienäcker, Gött. Nachr., 1927, H. 2; из более старых: Marchand, Med. Kl., 1910; E. Harnack, ibid., 1912.

² О действующем и при некоторых обстоятельствах целесообразном впрыскивании лекарств в виде тонкой масляной эмульсии в вены ср. G. Mansfeld, Wien. kl. Woch., 1919, Nr. 28; далее см. B. Fischer, Berl. kl. Woch., 1921, Nr. 31; Lenzmann, Therapie d. Gegenw., Aug. 1922.

³ Exner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1903, Bd. 50, S. 313; Meltzer a. Auer, Amer. Journ. Physiol., 1904, vol. 19, и Amer. Journ. Med. Sc., 1905, p. 114.

нее происходит всасывание яда в кровь со слизистых оболочек; однако со слизистой рта и языка вещества, растворимые в липоидах, всасываются гораздо легче и поступают непосредственно в круг кровообращения, а со слизистой носа — в лимфатические пути мозга; отсюда эффективность действия втянутого в нос питуитрина¹ и поразительно быстрое и бурное действие нескольких капель спиртового раствора нитроглицерина, взятого на язык.²

Слизистые желудка и мочевого пузыря почти непроницаемы для нерастворимых в липоидах веществ. Всосанные слизистой кишечника яды попадают затем в печень и встречают в ней новое препятствие: некоторые яды изменяются в ней химически, другие адсорбируются и на некоторое время задерживаются.

Если печень выключена наложением экковской фистулы, то действие введенных *per os* ядов чрезвычайно усиливается. Так как вены толстой кишки частично впадают в *v. cava inferior* (стр. 271), то некоторые яды, например кокаин, фенол, необычайно сильно и быстро действуют при введении *per rectum*.

Различие в действии при разных способах введения видно из сводки на стр. 17 [по Морелю (Maurel), *Comptes rendus Soc. Biol.*, 1909, vol. 66].³

Если выделение почками, кишечником, легкими или разрушение яда идет с такой же скоростью, как всасывание, то концентрация яда в крови не сможет достигнуть высоких степеней и для некоторых веществ остается ниже порога их действия; пример — введенное *per os* кураре. Но если выведение патологически нарушено, например при недостаточности почек, или если заторможено химическое разрушение⁴ яда, то в крови может образоваться неожиданно высокая концентрация его и наступить сильное отравление.

При данном содержании яда в крови последний не распределяется равномерно по всем органам и клеткам органов, но захватывается соответственно их сродству к яду — способности его растворять, адсорбировать или связывать^{5*} — в различной степени и с различ-

¹ Между прочими и — Adlersberg u. Porges, *Wien. kl. Woch.*, 1928, Nr. 42; Nothmann, *D. med. Woch.*, 1929, Nr. 15.

² M. Grossmann u. I. Sandor, *Kl. Woch.*, 1923, Nr. 40; см. I. Karmel, *Всасывание во рту*, дисс., Дерпт 1873 (нем.); всасывание с конъюнктивы глаза, слухового прохода и глотки: D. Macht, *Journ. of Pharm. a. exper. Ther.*, 1923, vol. 22; всасывание через кожу и т. д.: Ph. Süßmann, *Arch. f. Hygiene*, 1921, Bd. 90; всасывание веществ в парообразной форме (выкуренной с табаком); J. Planelles, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1924, Bd. 104; см. также E. Friedberg, *Bioch. Zeitschr.*, 1921, Bd. 118; усиление всасывания желчью — ср. стр. 267; см. также H. Langecker, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, Bd. 154, с литературой.

³ Токсические и смертельные дозы большинства ядов у F. Flury u. F. Zernik, *Handb. d. Biol. Arb. Meth.*, 1928, Bd. IV. Очень полный список доз ядов для животных у Sollmann a. Hanzlik, *Введение в экспериментальную фармакологию*, Philadelphia a. London 1928, p. 268—300.

⁴ Воздействием цианамида — J. Dittrich, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, 1924, Bd. 43. При повреждении печени (после хлороформного наркоза): Ph. Ellinger u. W. Hof, *Schmerz, Narkose u. Anästhesie* (Боль, наркоз и анестезия), 1929.

^{5*} Следует отметить, что имеющие тесную функциональную связь с вегетативной нервной системой эндокринные железы по новейшим исследованиям

Схема
Родаястый калий
Эметин
Кофеин
Хинин
Стрихнин
Дигиталин
Строфантин

ной скоростью.
висит и от того,
организма: если
ная к яду клетка
В случае, когда
соответственно, х
кулирует в кров
ченными клеткам
временно А являе
против яда (напр
резче всего вызы
а в противополо
клеток) — послед
дозами. Это не вс
устанавливать д
Другим решаю
ся различная пр
головного и спинн
ничаемой мягкой м
васкулярные прост
многих, особенно
так что можно, на
броспинальной жи
Фабра Рени, фи
в больших количествах
хинин и др.; половые
ствам значительным
тельное накопление
пропорция во всех ж
физиологического бр
его дробными дозам
каина, наоборот, оста
того фторидов в М
Pharm., 1928, Bd
2

Смертельная доза для кролика (в граммах на килограмм веса)

	Per os	Подкожно	Внутривенно
Сулема	0,04	0,03	0,004
Роданистый калий	1,0	0,55	0,15
Эметин	0,15	0,15	0,03
Кофеин	0,80	0,30	0,20
Хинин	1,50	0,50	0,07
Стрихнин	0,003	0,001	0,0005
Дигиталин	0,02	0,015	0,003
Строфантин	0,04	0,0005	0,0003

ной скоростью. Поэтому окончательно *распределение яда* в теле зависит и от того, насколько быстро он поступает в круговорот соков организма: если все количество яда поступает сразу, то *более жадная* к яду клетка *A* захватит относительно больше яда, чем клетка *B*. В случае, когда яд постепенно поступает небольшими порциями и соответственно, хотя и дольше, но зато в более разведенном виде, циркулирует в крови — это различие между количествами яда, захваченными клетками *A* и *B*, будет меньше. Таким образом, если одновременно *A* является чувствительной к яду клеткой, а *B* — стойкой против яда (например клетка соединительной ткани), то отравление резко всего вызывается быстрым внезапным применением всей дозы, а в противоположном случае (при одинаковой чувствительности клеток) — последовательно одна за другой, принятыми небольшими дозами. Это не всегда можно предвидеть, а приходится эмпирически устанавливать для каждого медикамента.¹

Другим решающим обстоятельством для распределения яда является *различная проницаемость* окружающих тканей оболочек. Клетки головного и спинного мозга особенно хорошо изолированы полупроницаемой мягкой мозговой оболочкой (*pia*) от омывающих их и периваскулярные пространства веществ; они защищены от проникновения многих, особенно липофобных и трудно диффундирующих веществ, так что можно, например, говорить о барьере между кровью и цереброспинальной жидкостью. Если этот барьер прорывается механи-

Ф а б р а Р е н и, фиксируют ряд ядов: так, кора надпочечника задерживает в больших количествах анестезирующие средства, хлоропроизводные ацетилена — хинин и др.; половые органы также обладают по отношению к некоторым веществам значительным фиксирующим действием. В гипофизе происходит значительное накопление брома. Барбитуровые дериваты отлагаются в соответственных пропорциях во всех железах, богатых липоидами (Тезисы XIV Международного физиологического конгресса, Ленинград—Москва 1935).

¹ F. Beinasschewitz, Therap. Monatsschr., 1910. Действие уретана при даче его дробными дозами усиливается; действие легко разрушающегося в теле новокаина, наоборот, ослабляется; Ph. Ellinger u. W. Hof, см. раньше. Кроме того Гордонов, Med. Klin., 1926, S. 84; Lendle, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 134.

² Г. Мейер и Р. Готлиб—575

чески¹ или химически разрыхляется,² то образуются условия для совсем необычного действия яда.

Под термином *barrière hématoencéphalique* (гематоэнцефалический барьер) авторами (см. L. Stern, Verh. d. physiol. Ges., Frankfurt 1927) подразумевается первое, менее плотное препятствие между кровью и ликвором (капилляры и *plexus choroideus*): но в данном случае дело идет еще о втором барьере — барьере *ria*, который со специфически неодинаковой проницаемостью отграничивает различные центры в головном и спинном мозгу от воздействий, исходящих из крови и ликвора. Плохо диффундирующие вещества (например коллоиды) вообще почти не проходят через неповрежденную *ria*.³

*Работы А. Д. Сперанского и его сотрудников выяснили ряд вопросов, касающихся значения *ликвора* в передаче веществ из крови в центральную нервную систему, а также в выделении веществ из центральной нервной системы в кровь. В результате этих исследований было установлено:

1) что субарахноидальное пространство играет роль в процессе выведения из района мозга, но при известных условиях цереброспинальная жидкость может поступать в мозг по адвентициальным щелям кровеносных сосудов; оба процесса могут совершаться одновременно;

2) различные вещества, введенные или самостоятельно проникающие в нерв, в дальнейшем поступают в постоянный ток лимфы нерва. Ввиду отсутствия в нервных щелях клапанов движение жидкости может совершаться в обоих направлениях. В случаях, когда субарахноидальное давление оказывается выше того, под которым находятся части нерва вне оболочечного мешка, движение будет центробежным; при обратных условиях — центростремительным. В норме, повидимому, центростремительное движение является более постоянным. Помимо указанного пассивного продвижения веществ возможно и активное, обусловленное химическим или биологическим сродством веществ к нервной системе. Так, движение токсинов и некоторых других веществ, совершающееся вследствие сродства их к нервной ткани, есть движение активное.

Из сказанного следует:

- а) что нервная лимфа не идентична с обычной лимфой;
- б) что в числе источников образования цереброспинальной жидкости надо иметь в виду также и лимфу нервных стволов;
- в) ввиду постоянства состава цереброспинальной жидкости надо предполагать наличие отдельного периферического нервного барьера;
- г) при грубом изменении физиологических условий сопротивление периферического барьера будет нарушаться (А. Д. Сперанский, *Элементы построения теории медицины*, изд. ВИЭМ, 1935).*

Количество лекарства, достигающее чувствительных к яду клеток

¹ См. B. Bruno, D. med. Woch., 1899, Nr. 23; Cushing, Proc. Nat. Acad. Sci., 1931, Nr. 4; Cloetta u. Demole, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 120; W. R. Hess, Schw. Arch. f. Neur. u. Psych., 1925.

² Например солями теofilлина: Fröhlich u. Zak; Wien. klin. Woch., 1926, Nr. 18, u. 1928, Nr. 45; Hoff u. Silberstein, ibid., 1928, Nr. 45.

³ H. H. Meyer u. F. Ransom, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1903, Bd. 49.

и вызывающее действие, составляет, как правило, только неизмеримо малую часть всего введенного вещества, за исключением случаев местного действия прижигающих и раздражающих веществ. После всасывания яд распределяется круговоротом соков по всему телу и, в зависимости от его физико-химических свойств, захватывается самыми различными клетками, постепенно в них накапливается или механически — путем адсорпции — или путем растворения и химического связывания.

Накопление, т. е. отложение и задержка яда в известных клетках и клеточных комплексах, делает возможным избирательное действие очень малых количеств яда: 1 мг дигитоксина, распределенный на 70 кг веса тела, дает разведение 1 : 70 000 000. Такой концентрации далеко не достаточно для того, чтобы оказать какое бы то ни было действие на сердечную мышцу, однако яд захватывается ею в большем количестве, чем другими клетками, и поэтому может достичь в ней действительной концентрации. Таким образом захватывание яда, т. е. достаточное накопление его в отдельных клетках и органах, является само собой понятным предварительным условием его избирательного действия, но ни в каком случае не является мерой этого действия. Многие клетки «откладывают» яд в значительном количестве¹ без того, чтобы отложенное вещество вызвало хотя бы в малейшей степени изменение их функции. Так, эритроциты курицы, содержащие ядра и кальций, захватывают связывающие кальций вещества, например щавелевую кислоту, и не отравляются ею, так же как и не содержащие ядер и кальция эритроциты млекопитающих, в то время как лейкоциты щавелевой кислотой убиваются; у последних содержащее кальций ядро имеет решающее значение для жизнеспособности, а у первых — нет.² Другими примерами являются прижизненная окраска в гистологии и важное для судебно-медицинской практики накопление ядов в печени, почке, костном мозгу и т. д.³

Подтверждается это, между прочим, и тем, что клетки органов животных — совершенно так же как и растительные — содержат, кроме функционально организованных и в собственном смысле слова живых частей протоплазмы, еще и другие, безразличные для жизненных процессов вещества (органOIDные образования⁴), которые без вреда для функции клетки могут быть связаны и загружены чужеродными веществами.

В некоторых опытах на изолированных органах наблюдается прекращение вызванного ядом торможения или возбуждения, хотя проникший яд не разрушен и не выведен; в этом случае повторное введение яда снова действует, если только не наступило «насыщения ядом».⁵ Выделение яда из органов при пропускании через него

¹ Ср. W. Straub, Archivio di Fisiologia, 1903, v. 1, p. 55.

² B. Hörhammer, Bioch. Zeitschr. 1912, Bd. 39, 3/4.

³ S. Skraup, Vitalfärbung etc., Ber. d. D. Chem. Ges., 1916, S. 2142; по E. Nierenstein (Pflüg. Arch., 1920, Bd. 179) обусловлено липоидами, клеток. Подробное у H ö b e r, Physik. Chemie d. Zelle u. d. Gewebe, 1922, S. 514 ff.

⁴ Wiesner, Anatomie u. Physiologie d. Pflanzen, 1898.

⁵ W. Straub, Действие мускарина, «Potentialgifte». Pflüg. Arch., 1907, Bd. 119. Уретан: K. Hecht, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 113, ■

питательного раствора с малым содержанием яда при некоторых обстоятельствах, например после наступившего уже паралича, может снова вызвать возбуждение, так что такой «потенциальный» яд, по видимому, действует не своим присутствием или не только им, а колебаниями своей концентрации или потенциала.

То количество, которое в конечном счете действует, является определяющим для эффективной силы действия. Это действующее количество ни в коем случае ей не пропорционально, потому что ниже известного уровня дозы яда, «порогового уровня», вообще нет никакого заметного действия. Иными словами, очень малые химические нарушения переносятся живой клеткой так же незаметно, может быть выравниваясь благодаря саморегулирующим приспособлениям, как и привычные дневные и часовые колебания осмотического давления и температуры. Поэтому нужно из всякой дозы яда вычитать первую, едва действующую, пороговую величину, чтобы уже в соответствии с полученными таким образом разностями искать соотношения действующих доз.

Если, как это всегда и бывает при медицинском применении, в «пороговую» величину включается еще и количество яда, вовсе не достигающее чувствительных к яду органов, разность становится еще больше.

Например эмпирическая пороговая величина дигитоксина для здорового взрослого человека составляет 0,9 мг, т. е. это количество обладает едва заметным действием. В этом случае действующие дозы в 1,0 и 2,0 мг относятся друг к другу как $1,0 - 0,9 = 0,1$ к $2,0 - 0,9 = 1,1$, т. е. как 1 : 11. Результат действия дозы в 0,001 может быть едва заметен, а при видимо лишь вдвое большей дозе в 0,002 результат оказывается совершенно неожиданно сильным, может быть даже угрожающим жизни. Этот пример не выдуман, а является выводом из опытов, поставленных К о п п е (Корре) на самом себе.¹

Впрочем мы вообще не имеем средств, чтобы сравнить между собой прямым измерением различную интенсивность действия, кроме, разве, отравления эритроцитов, степень которого измеряется непосредственно по величине потери красящего вещества.² Конечные, выраженные в процентах результаты гемолиза одинаковых взвесей эритроцитов различными количествами гемолитического яда показывают тогда функциональные соотношения между количеством яда и силой действия.³

За непрямую меру действия можно принять скорость, с которой наступает некоторый более точно определяемый результат действия

A. L a n c z o s, *ibid.*, 1929, Bd. 141. Относительно переменного-положительных и отрицательных «фазовых» действий: C. A m s l e r u. E. R e n t z, *ibid.*, 1928/29.

¹ Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1875, Bd. 3, S. 274.

² Собственно так обстоит дело при допущении, что при частичном гемолизе каждый эритроцит отдает соответствующую часть своего гемоглобина, т. е. отражается частично. Но, судя по опытам H a n d o v s k y, — частичный гемолиз есть выражение различной сопротивляемости эритроцитов в данной пробе крови, и, например, наиболее молодые эритроциты наиболее стойки против действующих на липоиды и сывороточных гемолизаторов. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 69, S. 412.

³ См. подтверждающий это анализ одновременного действия соли и сапонины на красные шарики у H a n d o v s k y, Pflüg. Arch., 1921, Bd. 190.

Это правило обратн
справедливо вообще то
чрезмерное возбуждение
случае не является общ
всякому параличу пре
параличу, вызванному
Другой, еще зн
действие яда и всю
стоянии, в котором
ядом клетки и ор
могут обнаружиться
яда и привести к ви
ших опытах.

¹ По правилу «раз
чае, см. A. P ü t t e r,
Dosisierungsgesetz, Leipzi
Arch., 1919, Bd. 177.
² При некоторых у
между действием и ко
вае быстрее, чем расту
Ср. H. M e y e r,
S c h u l z, Pflüg.
и Pharm., 1927, и Göt
с применением H. D a l l e
и R o b e r t K o s c h, *ibid.*
Path. u. Pharm., 1925.

яда (например остановка дыхания у рыб или отмирание бактерий). Величина, обратная скорости отравления, является тогда приближительной¹ мерой самого действия яда. Оказалось, что скорости интоксикации, как правило, возрастают еще быстрее, чем соответствующие им дозы яда, уменьшенные на «пороговую величину». Является поэтому вероятным, что клетка, в которую яд проник и которую он частично изменил (или еще не измененный и нормально работающий ее остаток), становится менее стойкой для следующей поступающей туда порции яда. Соответственно с усиливающимся отравлением чувствительность клетки к яду все возрастает, пока, наконец, уже малейшей дозы яда оказывается достаточно, чтобы довести результат до максимального эффекта.²

Во многих случаях результат очень слабого действия яда *противоположен* действию более сильного; слабое отравление повышает некоторые жизненные процессы, более сильное — тормозит, совершенно так же, как умеренное нагревание возбуждает, а перегревание наркотизирует и под конец убивает.³ Мы встречаемся с таким «обращением» действия наркотиков на центральную и периферическую нервные системы (см. алкоголь, кокаин), некоторых центрально возбуждающих (см. стрихнин, HCN, H₂S) и многих ядов, действующих на обмен (например мышьяк, фосфор и т. д.). Такие же данные имеются и в фармакологии растений.⁴

Это правило обратного действия, так называемый, закон A r n d t-S c h u l z'a, справедливо вообще только в том само собой понятном толковании, что всякое чрезмерное возбуждение ведет к истощению и параличу; в остальном оно ни в каком случае не является общим;⁵ при этом оно не имеет обратного значения, т. е. не всякому параличу предшествует возбуждение, оно не предшествует, например, параличу, вызванному действием кураре.

Другой, еще значительно больший ряд условий, определяющих действие яда и всю картину отравления, заключается в *свойствах* и состоянии, в котором в это время находятся непосредственно *пораженные ядом клетки и органы*. При этом в остальном незаметные различия могут обнаружиться в очень резкой степени в отношении действия яда и привести к видимо противоречивым результатам даже в простейших опытах.

¹ По правилу «раздражающих количеств», справедливому для многих случаев, см. A. P ü t t e r, Sitz.-Ber. Heidelb. Akad., 1927, см. о том же J u s k u f f, Dosierungsgesetz, Leipzig 1895; S t o r m v a n L e e u w e n u. L e. H e u x, Pflüg. Arch., 1919, Bd. 177.

² При некоторых условиях явление можно вывести из пропорциональности между действием и концентрацией, так как время одинакового действия убывает скорее, чем растут концентрации на месте раздражения. A. P ü t t e r, см. выше.

³ Ср. H. M e y e r, Münch. med. Woch., 1909, Nr. 31.

⁴ S c h u l z, Pflüg. Arch., 1888, Bd. 42, S. 517; но его данным противоречат точные наблюдения W. H e u b n e r'a и R. M e i e r'a, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, и Gött. Nachr., 1927, а также критически поставленные опыты с брожением H. D a n n e n b e r g'a, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 154.

⁵ См. также K. S ü p f l e, Münch. med. Woch., 1922 (опыты на бактериях) и R o b e r t K o s c h, ibid., 1923, Nr. 7 (опыты с инфекцией), B l u m e, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 110.

Известным примером этого является кофеиновое отравление у лягушки; при нем одни наблюдали стрихниноподобный рефлекторный тетанус, а другие, наоборот, совершенно не зависящее от спинного мозга окоченение мышц. Соответственно этому возникало и совершенно различное толкование кофеинового отравления. Но одни — не замечая этого — отравляли лягушек вида *Rana temporaria*, а другие — вида *Rana esculenta*. При ближайшем рассмотрении оказалось, что у обоих видов наблюдается и то и другое действие, но у одной легче вызывается повышение рефлекса, у другой — окоченение мышц, так что при быстром и резко наступающем отравлении всегда одно проявление действия бросается в глаза, а другое скрыто.¹

Такие различия в чувствительности встречаются, если пользоваться примером мышц, — не только между мышцами родственных или удаленных друг от друга видов животных, но и между мышцами одного и того же индивидуума. Более возбудимые, при жизни много работающие мышцы реагируют на фармакологические агенты быстрее и сильнее, чем более вялые, менее активные.

Так, у бегающих птиц менее используемая грудная мускулатура отстает от мускулатуры ног; обратное наблюдается у летающих птиц.² При хроническом отравлении свинцом легче всего подвергаются параличу более всего загруженные ежедневной работой мышцы руки и, в частности, кисти.³ Еще большими могут быть различия в действии между здоровыми, находящимися в нормальном тонусе, и патологически измененными, ненормально возбудимыми или ненормально вялыми мышцами. Так, беременная матка, мышцы которой растянуты сильнее, чем в небеременном состоянии и поэтому восприимчивее ко всякому импульсу к сокращению,⁴ как правило, сокращается при раздражении смешанного, т. е. содержащего возбуждающие и тормозящие волокна, п. hypogastricus, в то время как небеременная матка расслабляется. Электрическое раздражение нерва, а также пилокарпин, адреналин, питуитрин при одном состоянии матки вызывают ее сокращение, а при другом — расслабление.⁵

То, что сказано здесь про клетки мышц, справедливо и для всех остальных клеток организма. Особенно четко это соотношение видно на рефлекторных аппаратах центральной нервной системы, например на дыхательном центре, который в перевозбужденном состоянии возвращается к норме под влиянием уже малейших, обычно едва действующих доз морфина, или на тепловом центре, который выводится из лихорадочного возбужденного состояния небольшими, совершенно не действующими на здоровый организм дозами жаропонижающих.

¹ O. Schmiederberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1873, Bd. 2. Для выяснения различия ср. Jakobj и Golowsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, дополнительный том; Knud Secher, ibid., 1914, Bd. 77, и Golowsky, Pflüg. Arch., 1915, Bd. 160. Относительно других влияний на действие обстоятельств см. работу E. Pick, Jahreskurs f. ärztliche Fortbildung, 1922, Bd. XIII, с подробно указанной литературой.

² W. Neumann, Diss., Bern 1883.

³ См. Teleky, Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilkunde, 1909, Bd. 37, S. 284.

⁴ Общий закон растянутых гладких мышц: J. v. Uexküll, Hdb. d. norm. u. path. Physiol., Berlin 1929, Bd. IX.

⁵ Cushman, Journ. of Physiol., 1910, vol. 41, p. 235. Результат зависит от срока беременности, corp. lut., H. Knäus, Kl. Woch., 1930, Nr. 21.

Наоборот, кофеин не изменяет нормальной температуры тела и повышает ее, если она при хлораловом наркозе значительно упала.¹ Вообще, при достаточно больших дозах яда или лекарства их воздействие на организм сказывается в очень многих местах. С другой стороны, функции различных органов тесно связаны между собой и существенным образом зависят друг от друга. Можно бы поэтому *теоретически* предполагать, что каждый яд или лекарство, взятые в *некотором количестве*, должны воздействовать на весь организм *во всех его частях*. Однако практически для каждого яда различные точки приложения в столь различной степени доступны, восприимчивы и чувствительны, что всякий яд, примененный в определенном количестве, воздействует только на ограниченное, обычно даже очень небольшое число таких точек.

Заранее можно принять, что во всех живых клетках имеется пока необъясненное стремление (свойство *) *удержать нормальное, среднее функциональное положение*. Простым и очень ярким примером этого является реакция клеток тканей на колебания осмотического давления: если переживающую печень промывать гипотоническим раствором соли, то она *медленно* увеличивается в объеме с набуханием клеток. Если же опять пропускать изотонический раствор, то печень очень *быстро* возвращается к своему прежнему объему и прежней степени набухания. Точно так же печень медленно сморщивается от гипертонических растворов и очень быстро возвращается к норме в изотоническом растворе.² Следовательно *осмотические реакции живых, не убитых тканей легче идут в направлении к нормальному положению, чем в обратном*.

То же относится к изменениям в состоянии напряжения сократимых элементов органов и в состоянии возбуждения (тонуса) нервных центров; только болезненно и судорожно возбужденная кишечная мускулатура расслабляется и успокаивается опиатами (стр. 293); только слишком быстро или неправильно бьющееся сердце успокаивается и регулируется наперстянкой³ (стр. 465). Однако для многих органов эти отношения не просты, и это потому, что почти все органы находятся постоянно под двойным влиянием **антагонизма** возбуждающих и тормозящих сил.

Кишечная мускулатура получает возбуждающие импульсы через n. vagus, тормозящие — через n. sympathicus. Если кишечник совершенно расслаблен потому только, что не получает никаких импульсов от vagus'a, то яд, возбуждающий блуждающий нерв, легко и энергично приведет кишечник в состояние сокращения, и притом в большей степени, чем если бы он уже заранее находился в средне-сокращенном состоянии. В тех же случаях, когда это исходное расслабление кишечной мускулатуры обусловлено сильными тормозящими импульсами n. sympathici, последние окажут сопротивление яду, возбуждающему n. vagus, и эффект будет слабее, чем в просто находящейся в покое кишке.

¹ W. Salant u. N. Kleitman, Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1928, vol. 21.

² Demoor, Bull. de l'Académie r. de Belge Déc. 1906.

³ См. об этом: E. Geiger u. A. Jarisch, Действие строфанта, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 94.

Этот физиологический антагонизм между симпатической и парасимпатической иннервацией, управляющей всей вегетативной системой организма — гладкой мускулатурой, органами кровообращения, железами — должен всегда умерять действие влияющих на эту систему ядов. Он обуславливает и объясняет также и взаимный антагонизм всех этих ядов, приводящих в действие как раз эти противоположные иннервационные аппараты.

Даже и противоположное действие малых и больших доз одного и того же яда может быть основано на физиологическом антагонизме иннервации. Так, малые дозы кофеина замедляют пульс возбуждением центра *vagi*, большие ускоряют, возбуждая *nn. accelerantes* в сердце.^{1*} Повидимому «вегетативные яды», вообще, действуют амфотропно, проявляя свое влияние то на один то на другие из антагонистических образований, в зависимости от действующего количества и концентрации яда, а также от изменчивого состояния возбуждения (тонуса) отдельных симпатических и парасимпатических участков.² Это удалось и клинически доказать для человека, именно — показано антагонистическое действие очень малых и больших доз кальция, адреналина, эзерина, атропина и пр.³

Об антагонистическом действии на органы при посредстве *внутренних секретов*, т. е. физиологически образующихся фармакологических средств, пока лишь немного установлено реально и почти еще ничего не объяснено. Сюда относится, в частности, действие холина, в некоторых отношениях противоположное адреналиновому, что, хотя в несколько ином смысле, относится и к инсулину (т. II, стр. 127 и 136) и к гипофизину.⁴

Нетрудно понять тот вид *антагонизма* ядов и лекарств, который основан на двойной, и именно противоположной иннервации органов и может быть назван органическим антагонизмом; если какое-нибудь средство возбуждает вазодилататоры, то понятно, что оно действует противоположно средству, возбуждающему вазоконстрикторы, и т. д. Гораздо менее ясен антагонистический процесс, имеющий место непосредственно на одном и том же физиологическом аппарате, на том же элементе органа, т. е. те случаи, когда одно вещество снимает действие другого на клетку органа без посредства антагонистических приспособлений. При этом нужно различать два кардинально различных между собой ряда явлений.

а) Представляется антагонистическим такое действие вещества, которое *химически изменяет* другое действующее вещество или *связывает* его, т. е. насыщает его специфически деятельное сродство; мы называем это *химическим обезвреживанием*. Примером первого рода (химическое изменение) является обезвреживание *цианидов* и *нитрилов* гипосульфитом (тиосульфатом).

^{1*} Как ниже будет указано, и ускорении пульса под влиянием кофеина *nn. accelerantes* имеют второстепенное значение (стр. 531). *

² E. P. Pick, Jahreskurs f. ärztlich. Fortb., 1922, Bd. XIII.

³ Danielopolu, Journ. Physiol. et Path. génér., 1923/24; Presse méd. 1925.

⁴ См. о соотношениях гормонов работу P. Trendelenburg'a, Die Hormone, Berlin 1929; более старую литературу — у Biedl'я, Innere Sekretion, Wien 1922; о том же — E. Schliephake, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 132.

Цианистый водород, как и гомологический ряд нитрилов кислот, например малонитрил, легко переводится активированной серой в менее ядовитые родановые соединения.

Таким образом удастся снова оживить внутривенной инъекцией тиосульфата животных, смертельно отравленных нитрилом или цианидом и уже борющихся со смертью. Об обезвреживании синильной кислоты глюкозой (образование диоксиацетона) см. ниже, стр. т. II, 180.

Примером обезвреживания химическим связыванием является нейтрализация свободных кислот карбонатами щелочей или оксалатов солями кальция,¹ солей бария — сернокислым натрием, сапонинов² и яда жабы³ — холестерином.⁴

Если соединение яда с протоплазмой клетки, т. е. ее реагирующей частью, трудно или вовсе необратимо, например вследствие полной нерастворимости продукта реакции, то даже адекватное связывающее яд противоядие очевидно не может сделать реакцию с ядом обратимой. В этом случае можно восстановить протоплазму замещением захваченной ядом ее части. Так оно на самом деле и происходит при уже упоминавшемся действии кальция. Если же, наоборот, соединение легко обратимо, как, например, при отравлении хлоралом или алкоголем, то вещество, обладающее таким же или большим притяжением к яду, чем элементы клетки, привлечет к себе яд и освободит от него клетку.

Так, путем впрыскивания в кровяное русло лецитина можно ослабить и даже снять глубокий хлороформный наркоз.⁵ Потребление большого количества масла — хорошо известное защитное средство от опьянения алкоголем.

б) Совершенно своеобразным видом местного истинного антагонизма, т. е. борьбы и взаимного вытеснения, являются такие случаи, как, например, снятие атропином действия мускарина. Оба антагонистических яда не имеют друг к другу никакого химического отношения и друг на друга не действуют, но они действуют на один и тот же субстрат органа в противоположном направлении.

Самая простая схема такого вида антагонизма известна нам из работ Р. N a s s e⁶ о влиянии ядов на ферменты. N a s s e нашел, что энергия дрожжевого фермента инвертина тормозится KCl и ускоряется NH₄Cl и что в определенных количествах антагонисты взаимно уничтожают свои противоположные влияния. Такие же отношения он нашел для алкалоидов хинина и курарина: первый тормозит, второй усиливает инверсию сахара, а оба вместе, взятые в надлежащем соотношении, несколько не меняют исходной силы инвертина. Таким образом тут имеется двусторонний антагонизм. Так как ни хлористый калий с хлористым аммонием ни кураре с хинином не вступают ни в какое химическое взаимодействие, понимание указанного явления

¹ J a n u s c h k e, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 61, S. 363.

² R a n s o m, D. med. Woch., 1901, Nr. 13.

³ F ü h n e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 63, S. 383.

⁴ Об обезвреживании образованием комплексов см. J. S c h ü l l e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 147, u. R. L a b e s с сотр. ibid., 1930, Bd. 158.

⁵ N e r k i n g, Münch. med. Woch., 1909, Bd. 29.

⁶ H. B a u m, Zur Lehre vom Antagonismus (К учению об антагонизме), Diss. Rostok 1892; P. N a s s e, Pflüg. Arch., 1892, Bd. XI.

станет для нас возможным только в том случае, если мы примем, что в ферменте имеется такой общий комплекс, подвергающийся воздействию обоих антагонистов, реагируя с которым они оказывают на него противоположное влияние.¹

Это можно пояснить грубым сравнением: морская вода обладает известной проводимостью, если мыслить физиологически — возбуждением для электрического тока. Если прибавить к ней квасцов, проводимость возрастает, если прилить к воде спирта, проводимость значительно уменьшается, потому что квасцы — электролит, а спирт — не проводник. Каждое из этих веществ может вытеснить из воды другое. Спиртом можно заставить выпасть квасцы, и наоборот — квасцами вытеснить спирт, так что он будет плавать над раствором; в зависимости от действующих масс устанавливается известное равновесие с положительно или отрицательно или вовсе не измененной проводимостью раствора морской воды. Более близкий к действительным жизненным процессам антагонистический процесс такого же рода наблюдается при воздействии солевых растворов на коллоиды. Соли одновалентных и двухвалентных металлов взаимно тормозят их осаждающее воздействие на коллоиды и, в зависимости от действующих масс, могут вытеснять друг друга из сферы их действия. Совершенно подобный антагонизм одно- и многовалентных ионов металлов был доказан при воздействии солевых растворов на живые организмы, яйца *Fundulus'a*, мышцы и вообще сократительные органы.² Это заставляет нас допустить в случаях такого антагонизма наличие сходной обратной реакции, т. е. образование в живой клетке какого-то лабильного (нестойкого) соединения с общим субстратом, причем, смотря по перевесу того или другого антагониста, выступает на передний план ■ функции клетки то торможение, то возбуждение. Действительно, отношение кислорода и окиси углерода к красным кровяным шарикам является точно обследованным примером такого течения процесса. Кислород представляет яд, усиливающий функцию, окись углерода — тормозящий или парализующий яд. Друг на друга они не действуют, но оба имеют однородное, но количественно очень разное сродство к гемоглобину и могут взаимно вытеснять друг друга соответственно действующим массам. Поэтому кровь, даже насыщен-

¹ См. об этом A. H a h n, Einfluss neutraler Salze auf Diastase (Влияние нейтральных солей на диастазу), Sitzungsbericht Morph.-physiol. Ges. München 1920 (Chem. Zbl., 1920, S. 749). Литература подробно приведена у v. E u l e r'a, Chemie d. Enzyme (Химия ферментов), München, Bergmann, 1922. Торможение или усиление редуктазы, уреазы, тирозиназы и др. морфином: E. K e e s e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 167.

² В особенности нужно упомянуть здесь исследования J. L o e b'a (Bioch. Zeitschr., 1911, Bd. 31, S. 450; 1912, Bd. 32, S. 308; Bd. 33, S. 480; Bd. 36, S. 293) о взаимном антагонизме ионов K^+ и Na^+ , которые, судя по опытам на морской рыбе *Fundulus*, уравнивают друг друга при различных концентрациях, а именно, если они находятся друг к другу в отношении приблизительно 1 : 17. В любом другом заметно отклоняющемся от него отношении и Na^+ - и K^+ -ионы ядовиты. См. также R. H ö b e r, Physik. Chemie der Zelle (Физическая химия клетки), 5-е изд., Лейпциг 1922, стр. 279 ff; далее H. H a n d o v s k y, Pflüg. Arch., 1921, Bd. 190; 1922, Bd. 195.

ную окисью углерода, удастся снова совершенно восстановить обработкой кислородом. если, конечно, отравление длилось не слишком долго и отравленные клетки крови еще не погибли. Однако вытеснение окиси углерода идет трудно и медленно, потому что ее сродство к гемоглобину в двести раз сильнее, чем сродство кислорода; поэтому нужно компенсировать малую степень сродства молекул кислорода к гемоглобину их числом, т. е. большей массой, более высокой концентрацией кислорода. Однако спасение отравленных светильным газом^{1*} при помощи ингаляции кислорода удастся далеко не всегда; процесс нередко длится слишком долго, а за это время удушаются мозг и сердце. Здесь мы затрагиваем спорный вопрос принципиального значения, а именно вопрос о *возможности двустороннего антагонизма*. Эту возможность многократно отрицали, утверждая, что возбужденный орган можно парализовать, но возбудить парализованный орган нельзя; парализующий яд при всех условиях одержит верх. Это мнение справедливо, если рассматривать данное явление *статически*, но о статическом состоянии отравления клетки справедливо говорить только в случаях необратимого действия коллоидов, токсинов и некоторых металлических ионов. При всех же других острых отравлениях соединение клеточного субстрата с ядом разруσιμο, так что уже омывание клетки кровью (resp. плазмой), лишенной яда, опять освобождает клетку от яда, вымывая яд из нее.

Если вместо индифферентной чистой крови поступает кровь, обогащенная противоядием, т. е. веществом, обладающим того же рода притяжением к пораженным частям органа, то яд должен быть вытеснен. обезвреживание ускорено и должно проявиться возбуждающее антагонистическое действие противоядия, занявшего место парализующего вещества. Очень поучительным примером такой борьбы является действие *кальциевых солей* по отношению к наркотизирующей *магнезиальной соли*² (стр. 307). В более общей форме намечается также и взаимный антагонизм в организме всех четырех *ионов*: Ca'' , Mg'' , K' и Na , потому что только *при правильном их соотношении (равновесии)* в тканях последние видимо сохраняют свои *нормальные свойства*, в особенности свою нормальную возбудимость.³ При одновременном действии различных ионов на клетку имеет место антагонизм или обезвреживание путем вытеснения ядов друг другом⁴ или даже просто

^{1*} Как известно, светильный газ часто содержит до 10% CO .*

² M e l t z e r u. A u e r, Journ. of Physiol., 1908, vol. 21, стр. 400.

³ J. L o e b, Dynamik der Lebenserscheinungen (Динамика жизненных процессов), Leipzig 1906, S. 118 и 139, и M e l t z e r u. A u e r, l. c. Если животных кормят так, что их щелочнокислотное равновесие длительно нарушено, например при кормлении кроликов исключительно зеленью — они заболевают и гибнут. См. L u i t h l e n, Wien. kl. Woch., 1912, Nr. 18; далее L ö t s c h, Zeitschr. f. Infektionskrankheiten d. Haustiere, 1912, Bd. XII, S. 205, о так называемом «голодании скота в хлевах»; J. L e r o u, Необходимость магния, Comptes rendus Soc. Biol., 1926, Bd. 94.

⁴ Уже в 1873 г. G. B u n g e показал, что перевес содержания калия в пище травоядных является причиной известной потребности этих животных в натронной соли. См. Zeitschr. f. Biol., 1873/74 с крайне интересным разбором вопроса о роли поваренной соли.

путем создания друг другу физической помехи для проникновения в клетку. Это представлялось вероятным¹ благодаря опытам на *Fundulus*, но с полной ясностью доказано путем количественного химического анализа на растительных клетках (зародышевые корешки *Cucurbita pepo* и клетки *Spyrogyra*).² Так же надо понимать и тот факт, что олигодинамическое действие на низших животных раствора ничтожных количеств меди в дистиллированной воде устраняется небольшой прибавкой NaCl.³ Требованию физиологического уравнивания содержания ионов в приспособленной для переживания органов питательной жидкости отвечают солевые растворы, предложенные Ringer'ом, Locke, Tirode, de Boer'ем, составленные в соответствии с видом животного, органом и состоянием питания. Если в питательном растворе имеет перевес, например, содержание кальция над калием или натрием или наоборот, то реакции органов по отношению к некоторым ядам могут идти парадоксально.⁴ Концентрация водородных ионов (H') тоже имеет значение и должна быть такой же, как в крови. Подходящая смесь с постоянным $(H') = 0,3 \times 10^{-7}$ предложена A. Fleisch'ем.⁵

Таким же образом можно понимать фактически установленный взаимный антагонизм между атропином с одной стороны и пилокарпином и мускарином — с другой. И в этих случаях притяжение одного яда к протоплазме клетки, а может быть и его способность к проникновению в нее, сильнее, чем у другого яда, как это нам известно для окиси углерода и кислорода (т. II, стр. 179). Антагонистический результат является функцией соответствующего сродства ядов к клеткам, количества ядов и быстроты реакции.⁶

¹ J. Loe b, Bioch. Zeitschr., 1911, Bd. 31, S. 450; 1912, Bd. 43, S. 181; далее Proc. of the Akad. of Sci., 1915, vol. I, p. 473. Более старая литература приведена, между прочим, у Z a n g g e r'a (О мембранах и т. д.), Ergebnisse d. Physiologie, Wiesbaden 1908, Bd. 7, S. 144.

² S z ü c s, Jahrbücher f. wissensch. Botanik, 1912, LII S. 85 ff; по F r e r k i n g (Flora, 1915, Bd. 8) — лишай, как и магний, ядовит для растения.

³ B u l l o t, Univ. of Calif. Publ. Physiol., 1904, vol. I, p. 199; J. Loe b, Dynamik der Lebenserscheinungen, Leipzig 1906, S. 81 ff; S p i r o, Bioch. Zeitschr., 1916, Bd. 74. Значение анионов при антагонизме против Cu.

⁴ Сводка по вопросам об антагонизме ионов и о физиологических питательных жидкостях приведена у A. v. T s c h e r m a k, Allg. Physiologie, Berlin 1916, S. 121 ff (приведена литература). Об антагонизме Ca'' и K' или Na'-ионов в связи с антагонизмом симпатической и парасимпатической нервных систем см., между прочим, H o w e l l, Amer. Journ. of Physiol., 1905—1906 и 1908; F. K r a u s, D. med. Woch., 1920, Nr. 8; Handb. F. K r a u s u. F. B r u g s c h, Berlin u. Wien 1922; E. P i c k, Ärtzl. Fortbildungskurs, München 1922; Wien. kl. Woch., 1920, Nr. 50; K o l m u. P i c k, Pflüg. Arch., 1921, Bd. 189 и 190; S. G. Z o n d e k, Bioch. Zeitschr., 1922, Bd. 132; E. B i l l i g h e i m e r, Kl. Woch., 1922; C o r i, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1921, Bd. 91; парадоксальное действие на перстняки: O. L o e w i, Pflüg. Arch., 1923, Bd. 198; действие вератрина: E. L. B a s k m a n n, Comptes rendus Soc. Biol. de Suède, 1924, vol. 90.

⁵ A. F l e i s c h, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 94. Рецепт см. стр. 328, прим. 1; дальнейшие данные у S o l l m a n n u. H a n z l i k в других местах.

⁶ Ср. об этом: v a n L i d t h d e J e u d e, Pflüg. Arch., 1918, Bd. 170, и L e H e u x, Storm van Leeuwen u. v. d. B r o e k e, ibid., 1920, Bd. 184;

Нельзя
различная
гонистическ
на него. Т
специфическ
более или

Такой
в органах
ковую точ
быть доказ
в тех случ
гих же слу
что парали
чем яд, по
ровать пут
перифериче
ной для тог
Возбуждаю
лает их вн
были недос
блокада пол
то возбужд
существо, м
псевдоантаг
к отношения
быть может
лизующими
может быть
морфием; с
ядов — хлор
стрихнина и

Вероятно
нии, затрудне
своем пути ос
в двигательн
ство» может в
или промежу
центрострем
Этот взгляд
менты из часте
жаются наркот
сохранить еще
так как они по
путей.

С l a g k, Journ
нистических пр
рпигм., 1926, В
при обезврежива
сп. также К. Z
1 Наприме
пускаемой чер
усвоение гл

Нельзя исключить того, что, как уже было отмечено, в некоторых случаях различная поверхностная активность яда и противоядия обуславливает антагонистическое соотношение адсорпций их клетками или, по крайней мере, влияет на него.¹ Так как, однако, поверхностная активность как таковая не обладает специфическим, т. е. избирательным характером, то она одна не может вызывать более или менее специфического антагонистического вытеснения.

Такой взгляд предполагает, что антагонистические яды имеют в органах или в клеточной мембране общую, т. е. совершенно одинаковую точку приложения, что, конечно, экспериментально не может быть доказано, а является логическим выводом, правильным только в тех случаях, где доказан строго двусторонний антагонизм. В других же случаях остается возможным и другое объяснение, а именно — что парализующий яд поражает элемент органа менее периферично, чем яд, повышающий возбудимость. Тогда первый яд будет блокировать путь исходящих из нерва раздражений, так что, достигнув периферических элементов, они не смогут обладать силой, достаточной для того, чтобы привести эти элементы в состояние возбуждения. Возбуждающий же яд, повышая возбудимость этих элементов, делает их вновь чувствительными к раздражениям, которые до этого были недостаточными. Однако если наступил полный паралич, т. е. блокада полная, так что уже никакое возбуждение не может пройти, то возбуждающий антагонист становится недействительным, и тогда, по существу, можно говорить только об одностороннем антагонизме или псевдоантагонизме. Между прочим это могло бы быть отнесено и к отношениям между кураре и физостигмином (стр. 58). На этом же, быть может, основан и антагонизм между возбуждающими и парализующими ядами спинного и головного мозга: морфийное оглушение может быть частично снято атропином, атропинное возбуждение — морфием; сходно с этим и взаимное противодействие угнетающих ядов — хлорал-гидрата и алкоголя и возбуждающих — кофеина, стрихнина и кокаина.

Вероятно и во всех этих случаях дело не в параличе, а только в ослаблении, затруднении проведения возбуждения, так что нормальные импульсы на своем пути ослабляются или замедляются и не могут больше вызвать разряда в двигательной ганглиозной клетке. Антагонистическое «возбуждающее средство» может в таком случае понизить порог раздражения в двигательном нерве или промежуточных аппаратах, благодаря чему и ненормально ослабленные центrostремительные импульсы становятся достаточными для разряда энергии. Этот взгляд поддерживается тем, что, как показывает опыт, рецепторные элементы из частей спинальной рефлекторной дуги всегда сильнее и быстрее поражаются наркотическим ядом, чем двигательные, в результате чего последние могут сохранить еще почти полностью свою возбудимость, но оставаться все же в покое, так как они получают недостаточные импульсы от заторможенных рецепторных путей.

Clark, Journ. of Physiol., 1926, vol. 61 (ацетилхолин-атропин). Об антагонистических присоединениях см. C. G. Santesson, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 118, и S. Loewe с сотр., ibid., Bd. 114 и 116. Соединения при обезвреживании: J. Schüller, Verh. D. Pharm. Ges., 1929, Münster i. W., ср. также K. Zipf, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929/30, Bd. 140—149.

¹ Например следы маслянокислого натрия в питательной жидкости, пропускаемой через печень, полностью останавливают правильно происходившее усвоение глюкозы: E. Geiger u. O. Loewi, Klin. Woch., 1922, Nr. 24.

На химическом обезвреживании основаны также и некоторые формы иммунитета, т. е. более или менее высокой невосприимчивости к какому-либо яду. Это особенно должно быть отнесено к *токсинам*: образованные организмом антитоксины циркулируют в кровь и захватывают поступающие в кровь токсины.

Этот иммунитет к токсинам является только частным случаем очень общего, чрезвычайно замечательного явления — образования специфических, обычно, повидимому, чуждых организму «антител» в ответ на раздражение «антигенами», т. е. любыми белкоподобными веществами, введенными парэнтерально. В этом свойстве организма проявляется, повидимому, неограниченная способность ассимилирующей клеточной протоплазмы перестраивать, при соприкосновении с родственным дисперсным телом, свою нестойкую структуру, представляющую собой как бы вихри непрерывно движущихся частиц, с возникновением особого комплементарного образования, способного проникать, как расплавленный воск, в форму, в чужеродное тело, и сплавляться с ним.

Существенным условием для возникновения такой пластической адаптации и последующей ассимиляции является коллоидное состояние и протоплазмы и «антигена», а именно, их большая внутренняя подвижность и нестойкость, а также и высокая поверхностная энергия дисперсных фаз системы.

Поверхностная энергия вызывает лишь первое взаимное притяжение, специфическая же установка, в виде как бы магнетически направляющего приспособления, не может быть объяснена изменяющейся степенью дисперсности, так как должна быть основана на свойствах молекулярной структуры, т. е. на химическом взаимодействии. Следовательно при возникновении комплементарных антител мы учитываем как пластически обволакивающую поверхностную энергию, так и полярно-химическую энергию валентности.¹

«Подходящая» часть чуждого комплекса веществ может быть связана и, поскольку она для этого годится, — ассимилирована как строительный материал или же нейтрализована и обезврежена. Когда комплементарные образования, как бы автоматически продуцируемые клеточной протоплазмой и специфически соответствующие чуждому субстрату, отрываются от материнского клеточного субстрата, мы называем их ферментами, антителами, защитными ферментами, преципитатами, иммунными телами, антитоксинами — в зависимости от обнаруживаемого особого действия их, иначе говоря, по продукту реакции клеточной протоплазмы с антигеном.

Если даже прекращается исходное «направляющее» раздражение, то во многих случаях еще на долгое время сохраняется новая постройка системы живой протоплазмы и сопровождающее ее образование соответствующих антител.

¹ Ср. об этом W. M. Bayliss, Об адсорпции как подготовке к химической реакции, Proc. r. Soc. B., 1911, vol. 84.

По S a h l i ¹ комплементарные антитела (ферменты и т. д.) не высвобождаются впервые из нестойкой клеточной протоплазмы под влиянием молекулярной направляющей энергии и не продуцируются так, как это здесь описано, но уже имеются в организме в беспредельном почти многообразии, хотя и в виде следов, как нормальные секреты клеток тела, которые, как это принимал уже B r o w n - S é q u a r d, находясь в крови, поддерживают химическую корреляцию всех клеток тела. Утеря или недостаток этих секретов сейчас же вызывают соответствующее, а по большей части даже избыточное отделение их со стороны чувствительных к их уменьшению и способных к их секреции клеток. Неизбежным следствием этого процесса является последующее избыточное появление «антитела», как только последнее уловлено и связано в плазме соответствующим «антигеном». Неисчислимо разнообразие коллоидов плазмы при необычайно сложном молекулярном строении их дисперсных частиц, конечно, вполне допустимо, так что для любого чуждого «замка» всегда может найтись и более или менее — или же вполне точно — подходящий «ключ». И действительно, в сыворотке нормальных, никогда прежде не подвергавшихся обработке антигеном животных открыты видимо специфические антитела (противодифтерийные, антитанические и т. д.).

Антигенный иммунитет действует гуморально; клеточный иммунитет к токсинам доказан пока, если не считать наследственной невосприимчивости, только для красных шариков (против сыворотки угря); ² отмечался также временный местный иммунитет роговицы кролика по отношению к вирусу herpes febrilis. ³

В противоположность этому врожденный или приобретенный путем привыкания иммунитет ко всем другим ядам (не токсинам) — почти всегда клеточный. Исключением как будто является иммунитет кроликов к атропину: по F l e i s c h m a n n 'у ⁴ сыворотка здоровых кроликов обладает индивидуально различной по силе способностью разрушать атропин.

В иных случаях до некоторой степени понятны те химические способы, которыми клетки обезвреживают введенный яд или защищаются от него; такова способность печеночных клеток нейтрализовать кислоты с помощью аммиака за счет понижения синтеза мочевины, обезвреживать многочисленные яды, образуя парные соединения с глюкуроновой или серной кислотой, или изменять вещества путем их окисления или восстановления. Эта химическая способность клеток может быть значительно усилена упражнением. В качестве примера можно указать на синтез глюкуроновой кислоты при прогрессирующем отравлении камфорой ⁵ или разрушение морфина, ⁶

¹ Об образовании антител — S a h l i, Schweiz. med. Woch., 1920, Nr. 50.

² Ч и с т о в и ч (Tschistowitch), Ann. Institut Pasteur, 1899, vol. XIII, p. 406.

³ L ö w e n s t e i n, Münch. med. Woch., 1919, Nr. 28, u. R. D o e r r u. A. S c h n a b e l, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr., 1921, Bd. 94.

⁴ F l e i s c h m a n n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62, S. 518; F i c k e w i r t h u. H e f f t e r, Bioch. Zeitschr., 1912, Bd. 40, S. 36; далее: M e t z n e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 68, S. 110, u. M e t z n e r u. H e d i n g e r, ibid., Bd. 69, S. 272 (принятое F l e i s c h m a n n 'ом отношение щитовидной железы к способности сыворотки разрушать атропин не подтвердилось), и об этом же C l o e t t a, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 64, S. 427. О стойкости к кураре саламандры см. H e u s e r, Arch. intern. de Pharm. ther., 1902, vol. 9; о стойкости ежа против ядов — W i l l b e r g, Bioch. Zeitschr., 1913, Bd. 48.

⁵ S c h m i e d e b e r g u. M e y e r, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1879, Bd. 3, S. 422. О природе «обезвреживающих соединений» см. I. S c h ü l l e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 106, u. Verh. D. Pharm. Ges., 1929, Bd. IX.

⁶ F a u s t, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 44, S. 217.

спирта или никотина. ¹ Клетки дрожжей привыкают к очень высокому, вначале ядовитому содержанию фтористого аммония в питательной жидкости благодаря тому, что они постепенно накапливают кальций и переводят растворимый фторид в нерастворимый фтористый кальций. ²

В других случаях клеточно-химический иммунитет еще совершенно непонятен. Так, например, при только что упомянутом привыкании к морфину неясна причина нечувствительности к нему мозговых клеток, не участвующих заметным образом в разрушении этого яда ³ и, несмотря на это, делающихся очень стойкими против него у иммунизированных животных, или относительный иммунитет морфинистов против кокаина. ⁴ Не объяснен пока и иммунитет кроличьей почки к кантаридину и сулеме, развивающийся после перенесенного отравления этими веществами; ⁵ не объяснен и природный высокий иммунитет ежа, курицы, лягушки к кантаридину. Сердце жабы нечувствительно к систолическому судорожному действию ядов типа наперстянки, может быть потому, что оно длительно находится под влиянием сходного с дигиталисом буфоталина. ⁶ Поразителен, хотя и объясним, иммунитет некоторых плесеней (*Penic. glaucum* и др.), которые растут даже в 1—21% растворах CuSO_4 , в то время как другие (например *Mucor mucedo*) погибают уже в 0,016% растворе CuSO_4 , а водоросли — даже в растворах, содержащих 1 : 1000 млн. медной соли. В данном случае иммунитет основан на непроницаемости клеточной стенки *Pen. glaucum* для соли меди (также и для солей Zn и Hg). ⁷

Понятно без дальнейших пояснений, что яды не могут проявить свое специфическое действие на те организмы, у которых соответствующие приспособления, чувствительные к яду, отсутствуют или недостаточно развиты. Так, у животных, не обладающих рвотным центром, апоморфин (стр. 267) не может вызвать рвоты, а у плода и у новорожденного, у которых спинной мозг еще недоразвит, стрихнин не может вызвать судорог. ⁸

Вообще, если за критерий и меру иммунитета принимаются следующие результаты, например вторично-вызванная отравлением смерть, то можно прийти к неверным выводам: лягушки высоко-иммунны к кураре потому, что их не убивает остановка дыхания, пока их кожа находится на воздухе. Мыши при низкой внешней температуре переносят смертельное при других условиях отравление окисью углерода в течение нескольких часов, потому что они охлаждаются при низкой окружающей температуре и, подобно животным в зимней спячке, так ограничивают свой обмен, что могут обойтись малыми, сохранившимися у них остатками оксигемоглобина. ⁹ И плод в теле матери может переносить без непосред-

¹ Dixon a. Lee, Quart. Journ. of exp. Physiol., 1912, vol. V, S. 373; клеточное привыкание к никотину у кролика; M. Hahn u. H. Langer, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrank., 1920, Bd. 90; привыкание к алкоголю: Pringsheim, Bioch. Zeitschr., 1908, Bd. XII.

² Effront, цит. по Ergebnissen d. Physiol., 1907, Bd. 6, S. 71 (реф. Hausmann): о приспособлении к ненормально высокому осмотическому напряжению см. Dernoschek, Pflüg. Arch., 1911, Bd. 143, S. 303, и J. Loeb, Bioch. Zeitschr., 1913, Bd. 53, S. 391. Привыкание малярийного паразита к хинину: M. Eugling, Wien. kl. Woch., 1918, Nr. 51. Парамеции привыкают разрушать хинин, а также переводить ядовитые трехвалентные соединения As- и Sb-ионов в неядовитые пятивалентные: S. Neuschloss, Pflüg. Arch., 1919, Bd. 176; 1920, Bd. 178.

³ Rübsamen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 59, S. 227.

⁴ Chouppre, Comptes rendus Soc. Biol., 1889.

⁵ T. Tsurumaki corp. Fol. Pharmacol., Japon, 1928, vol. VI, p. 3.

⁶ H. Wieland, Biochem. Zeitschr., 1922, Bd. 127, u. O. Loewi, Отношение к действию кальция, Pflüg. Arch., 1923, Bd. 198.

⁷ Pulst, Jahrb. f. wissenschaft. Botanik, Bd. 37, S. 205; Erg. d. Physiol., 1907, Bd. 6, S. 75.

⁸ Gusserow, Arch. f. Gyn., 1871, Bd. 3, S. 241; Arch. f. Gyn., 1878, Bd. 13, S. 63.

⁹ Joh. Bock, Exp. Unders. ovar kullilte intox., Kopenhagen 1895.

1 Fühner, 2 Fröhlich, 3 O синергизм, 4 exp. Path. u. Pharm., 5 v. Rodt, Zbl. f. Biologie, 1911, B. C. G. Santes, Comptes rendus Soc. van Leeuwen, 1920, London 1920. Комбинирование и действие гуанидина и адреналина, 6 exp. Med., 1921, 7 exp. Path. u. Pharm., 8 exp. Path. u. Pharm., 9 exp. Path. u. Pharm., 10 exp. Path. u. Pharm., 11 exp. Path. u. Pharm., 12 exp. Path. u. Pharm., 13 exp. Path. u. Pharm., 14 exp. Path. u. Pharm., 15 exp. Path. u. Pharm., 16 exp. Path. u. Pharm., 17 exp. Path. u. Pharm., 18 exp. Path. u. Pharm., 19 exp. Path. u. Pharm., 20 exp. Path. u. Pharm., 21 exp. Path. u. Pharm., 22 exp. Path. u. Pharm., 23 exp. Path. u. Pharm., 24 exp. Path. u. Pharm., 25 exp. Path. u. Pharm., 26 exp. Path. u. Pharm., 27 exp. Path. u. Pharm., 28 exp. Path. u. Pharm., 29 exp. Path. u. Pharm., 30 exp. Path. u. Pharm., 31 exp. Path. u. Pharm., 32 exp. Path. u. Pharm., 33 exp. Path. u. Pharm., 34 exp. Path. u. Pharm., 35 exp. Path. u. Pharm., 36 exp. Path. u. Pharm., 37 exp. Path. u. Pharm., 38 exp. Path. u. Pharm., 39 exp. Path. u. Pharm., 40 exp. Path. u. Pharm., 41 exp. Path. u. Pharm., 42 exp. Path. u. Pharm., 43 exp. Path. u. Pharm., 44 exp. Path. u. Pharm., 45 exp. Path. u. Pharm., 46 exp. Path. u. Pharm., 47 exp. Path. u. Pharm., 48 exp. Path. u. Pharm., 49 exp. Path. u. Pharm., 50 exp. Path. u. Pharm., 51 exp. Path. u. Pharm., 52 exp. Path. u. Pharm., 53 exp. Path. u. Pharm., 54 exp. Path. u. Pharm., 55 exp. Path. u. Pharm., 56 exp. Path. u. Pharm., 57 exp. Path. u. Pharm., 58 exp. Path. u. Pharm., 59 exp. Path. u. Pharm., 60 exp. Path. u. Pharm., 61 exp. Path. u. Pharm., 62 exp. Path. u. Pharm., 63 exp. Path. u. Pharm., 64 exp. Path. u. Pharm., 65 exp. Path. u. Pharm., 66 exp. Path. u. Pharm., 67 exp. Path. u. Pharm., 68 exp. Path. u. Pharm., 69 exp. Path. u. Pharm., 70 exp. Path. u. Pharm., 71 exp. Path. u. Pharm., 72 exp. Path. u. Pharm., 73 exp. Path. u. Pharm., 74 exp. Path. u. Pharm., 75 exp. Path. u. Pharm., 76 exp. Path. u. Pharm., 77 exp. Path. u. Pharm., 78 exp. Path. u. Pharm., 79 exp. Path. u. Pharm., 80 exp. Path. u. Pharm., 81 exp. Path. u. Pharm., 82 exp. Path. u. Pharm., 83 exp. Path. u. Pharm., 84 exp. Path. u. Pharm., 85 exp. Path. u. Pharm., 86 exp. Path. u. Pharm., 87 exp. Path. u. Pharm., 88 exp. Path. u. Pharm., 89 exp. Path. u. Pharm., 90 exp. Path. u. Pharm., 91 exp. Path. u. Pharm., 92 exp. Path. u. Pharm., 93 exp. Path. u. Pharm., 94 exp. Path. u. Pharm., 95 exp. Path. u. Pharm., 96 exp. Path. u. Pharm., 97 exp. Path. u. Pharm., 98 exp. Path. u. Pharm., 99 exp. Path. u. Pharm., 100 exp. Path. u. Pharm.

ственного вреда длительное отравление морфином или хлороформом, потому что он не пользуется своим дыхательным аппаратом, в то время как новорожденный исключительно легко убивается малейшими следами морфина или хлороформа при явлениях паралича дыхания. Это объясняет, почему глубокий морфийный или хлороформный наркоз роженицы незадолго или во время родов опасен для ребенка, но не опасен для плода во время беременности.

Если называть «антагонизмом» ослабление или торможение одного яда другим, то одностороннее или *взаимное усиление* нужно обозначить как **синергизм**.¹ Относительно этого явления точно установлено очень немногое: повышенное напряжение углекислоты в крови (уменьшение щелочных карбонатов при кислотном отравлении) усиливает действие хлорноватых солей на эритроциты, может быть вследствие усиленного отщепления свободной хлорноватой кислоты.

Другим примером является совместное действие *кокаина* и *адrenalина*, действие адrenalина на кровеносные сосуды, мускулатуру пузыря, дилататор зрачка и т. д. усиливается очень небольшими, самими по себе недейственными дозами кокаина.² При этом дело идет не о простом суммировании параллельных действий, а о *потенцировании*.³

Мы не имеем объясняющей эти явления схемы; такой процесс называли сенсibiliзацией и тем сравнивали его с сенсibiliзацией чувствительных к свету веществ или с протравой волокон ткани в красильном деле.

Большое практическое значение имеет синергизм *наркотических и снотворных средств*, например комбинированное действие скополамина и морфина, морфина и эфира или закиси азота, авертина и эфира, сульфата магния и хлороформа.⁴ Сходное или скорее аналогичное явление представляет поразительно сильное действие на тепловой центр некоторых судорожных ядов и снотворных (т. II, стр. 201).

Количественно еще точнее можно установить потенцирование при комбинации *гемолитических* веществ: смеси гемолитических сывороток или смеси других, не действующих друг на друга гемолизирующих

¹ Fühner, Münch. med. Woch., 1911, S. 179.

² Fröhlich u. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62.

³ О синергизме адrenalина и экстракта гипофиза ср. Kerpnow, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 67, и Fröhlich u. Pick, ibid., 1913, Bd. 74. О синергизме адrenalина и экстракта щитовидной железы ср. Asher u. v. Rodt, Zbl. f. Physiol., 1912, Bd. 26, S. 223; Asher u. Flack, Zeitschr. f. Biologie, 1911, Bd. 55; O. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 59; C. G. Santesson, Skand. Arch. Physiol., 1918, Bd. 37; ср. также H. Börner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 79; v. Kalnins, Comptes rendus Soc. Biol. suède, 1928, Bd. 98; лобелин и никотин: Storm van Leeuwen u. Wijngarden, K. Akad. Amsterdam, Sept. 1917; о гуанидине и адrenalине: D. Burns u. A. Watson, Proc. Phys. Soc., London 1920. Комбинированные действия: S. Loewessot, см. выше; об общем усилении действия цианамидом: S. Hesse, J. Dittrich, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1921—1924, Bd. 25, 26, 43; «потенцирование времени», т. е. ускорение действия новокаина посредством K_2SO_4 : Gross u. Kochmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 98.

⁴ Ср. Meltzer, Berl. kl. Woch., 1906, Nr. 3; Bürgi, D. med. Woch., 1910, Nr. 1 u. 2.

веществ, например сапонины с аммиаком, вызывают гораздо более сильный гемолиз, чем это соответствует сумме частичных гемолизом.¹

Во всех этих случаях дело идет о совместном влиянии фармакологически неоднородных веществ, тогда как однородные просто суммируют свое действие.

Судя по опытам Нонигмана², казалось, что при смешанном наркозе эфиром с хлороформом или алкоголем также имеется потенцирование, но при безупречной постановке опыта это не подтвердилось.³ Теоретически, конечно, можно обосновать известное потенцирование: Фühнер³ показал, что растворимость хлороформа в воде уменьшается в присутствии эфира, а поэтому коэффициент распределения смеси между водой и маслом (стр. 167) изменяется в сторону усиления наркотического действия. Однако это изменение при том разведении наркотиков, которое имеет место при наркозе, столь незначительно, что практически оно незаметно.

Из приведенных выше и аналогичных наблюдений Бүрги⁴ вывел общую закономерность, по которой неоднородно действующие фармакологические средства в своих одинаково направленных результатах действия всегда потенцируются, а однородно действующие — просто суммируются. Однако это правило не могло быть подтверждено как всеобщее.⁵ Результаты могут быть различны и зависят, между прочим, от взаимного влияния примененных средств на их растворимость, способность проникать и адсорбироваться. Это влияние можно различить только в немногих случаях. В этих случаях можно предвидеть и результаты.⁶

Если, однако, не считаться со взаимодействием ядов, то в общем получается впечатление, что влияние на функцию клетки, как это и принимает Бүрги, наступает сильнее и легче, если поражается меньшее число различных составных частей протоплазмы, чем при поражении большего числа ее однородных частей.

¹ Henri Cernovodéanu, Comptes rendus Soc. Biol., 1905; Comptes rendus Ac. Sc., 1905; далее Arrhenius, Vers. über Hämolyse; communicat. de l'Inst. Seroth. de l'État Danois, 1908, vol. 2; однако и при комбинированном гемолизе усиленное действие ни в каком случае не является правилом; при некоторых обстоятельствах, наоборот, наблюдается ослабление, но и здесь не удается установить закономерности; Fühner u. Greb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, B. 69, S. 29 u. 348; об отношении ионов к гемолитическим ядам см. Handovsky, Pflüg. Arch. 1921/22, Bd. 190 u. 195.

² Honigmann, Arch. f. klin. Chirurgie, 1899, Bd. 58; Madelung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62, S. 409; P. Somló, ibid., 1924, Bd. 101.

³ Fühner, Münch. med. Woch., 1910.

⁴ Бүрги и его ученики в многочисленных сообщениях 1910—1913 гг.; литературу см. у Бүрги, Wissenschaftl. Grundlagen etc., Therapie d. Gegenwart, 1925.

⁵ Kochmann, D. med. Woch., 1912, Nr. 34; v. Issekutz, Pflüg. Arch., 1912, Bd. 151; Zorn, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm., 1913, Bd. 12 etc.

⁶ См. об этом Fühner, О синергизме ядов, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 69; 1913, Bd. 75, ■ 1917, Bd. 82. D. med. Woch. 1926. При смешанном действии уретана и магниезиальных солей потенцирующее действие последних основано на том, что последние изменяют распределение уретана в организме, так что чувствительные к яду клетки накапливают его больше, чем в норме. По той же причине эфир усиливает действие морфина и морфинное отравление. O. Mannsfeld, Pflüg. Arch., 1915, Bd. 161; Storm van Leeuwen u. Le Heux, Pflüg. Arch., 1916, Bd. 116, u. 1919, Bd. 174.

То же, организмы. дии смесь н ниях, что н в отдельнос разведенных ной, но сове ингредиенто шенно разли нявшиеся L объяснить а существует с ствием анти

Комбинир под несколь автор нашел с другими, с мышьякови

Вероятно тическое дей карств. Доста смесях слабит

Если в пр иммунитета м вернее, взаим то, с другой ст или идиосинкр

быть, чрезвычай о чем выше уж повышенным т адреналином и повышение это

Erpinge высокую чувстви вызванным, по эт

Удаление ка системы и окон

¹ Lépine, Rottom, Zen синергизма феноло

² Совершенно 246); сводку лите Kolle-Wassermann XVII Ehrlich, Международн

³ Erpinge также Dаниелo Brughsh Handb., Ве

То же, очевидно, справедливо и для действия ядов на низшие организмы. L é r i n e¹ предложил для паренхиматозной дезинфекции смесь многих антисептиков, и притом в таких сильных разведениях, что нельзя было бы ожидать вредного действия каждого из них в отдельности ни на ткань, ни на патогенных бактерий. Сумма этих разведенных антисептиков оказалась антисептически очень деятельной, но совершенно безвредной для хозяина, потому что большая часть ингредиентов сама по себе едва ядовита, а все вместе ядовиты совершенно различным образом, не дающим суммации. Если учесть применявшиеся L é r i n e'ом разведения, то простым сложением нельзя объяснить антисептическое действие всей смеси. Однако почти не существует систематических исследований над потенцированным действием антисептических смесей.²

Комбинированный способ был применен позже Р. E h r l i c h'ом под несколько другим углом зрения в борьбе с трипанозомами; этот автор нашел, что комбинация малодейственных трипановых красок с другими, также мало ядовитыми красочными основаниями, или с мышьяковистыми соединениями,³ дает сильнодействующие смеси.

Вероятно на том же принципе основано и благоприятное терапевтическое действие, которого прежде пытались добиться *смесями лекарств*. Достаточно напомнить хотя бы о проверенных на практике смесях слабительных средств.

Если в предыдущем изложении по меньшей мере часть явлений иммунитета мы могли объяснить с точки зрения антагонизма или, вернее, взаимного связывания или разрушения химических веществ, то, с другой стороны, некоторые *формы повышенной чувствительности*, или *идиосинкразии*, могут быть поняты как синергизм. Так, может быть, чрезвычайная чувствительность некоторых людей к кокаину, о чем выше уже было упомянуто, объясняется уже имеющимся у них повышенным тонусом симпатической нервной системы, возбуждаемой адреналином или тироксином, так что даже очень малое дальнейшее повышение этого возбуждения ведет к появлению бурных симптомов.

E r r i n g e r и H e s s⁴ подобным же образом объясняют ненормально высокую чувствительность к пилокарпину имеющимся уже высоким тонусом, вызванным, по этим авторам, действием ваготонического гормона.

Удаление кальция повышает возбудимость вегетативной нервной системы и окончаний спинномозговых двигательных нервов по отно-

¹ L é r i n e, Rev. de Méd., 1886, p. 184; та же мысль позднее высказана R o t t e r'ом, Zentralbl. f. Chir., 1888.

² Совершенно другая, именно чисто физическая причина лежит в основе синергизма фенолов и крезолов с соевыми растворами (см. об этом т. I, стр. 246); сводку литературы см. у B ü r g i, Учение о химической дезинфекции, Kolle-Wassermann Handb. 1913, Bd. 111, S. 543 ff.

³ E h r l i c h, Berl. kl. Woch., 1907, Nr. 9—12, и Демонстрация-доклад на XVII Международном медицинском съезде, Лондон 1913.

⁴ E r r i n g e r и H e s s, Die Vagotonie, Hirschwald, Berlin 1910; см. также D a n i e l o p o l u, Comptes rendus Soc. Biologie, 1921, Nr. 86 и след. См. также K. D r e s e l, Заболевания вегетативной нервной системы в Kraus-Brugsh Handb., Berlin—Wien, Urban u. Schwarzenberg, 1922.

шению к некоторым ядам. Вещества, подобные щавелевой кислоте, отнимающей кальций у организма, делают его чрезвычайно чувствительным к ядам, а также и к веществам, вызывающим воспаление, потому что содержание кальция в тканях определяет степень проницаемости сосудов и зависящие от последней процессы транссудации (стр. 326).¹

Однако кальций — не единственное вещество, от колебания содержания которого в протоплазме зависит ее способность реагировать с ядами. Кальций — только точно установленное и исследованное доказательство значения «состава соков» (Säftemischung) для реакции организма на яды вообще. Можно допустить, что удивительная чувствительность некоторых индивидуумов к определенным веществам (морфию, землянике, ракам, устрицам и т. д.) действительно, как это показывает старое название, основана на своеобразном химическом смешении соков тканей и протоплазмы (соухраск-смесь).²

Природа некоторых других форм повышенной чувствительности, особенно наследственной повышенной клеточной чувствительности к некоторым специфическим действиям токсинов, еще не объяснена. Если животное отравить дозами столбнячного яда, действующими едва заметно или даже совсем незаметно, то центральная нервная система животного делается сверхчувствительной к этому яду, так что после этого обычно недействительные дозы яда вызывают тяжелый столбняк.³

У иммунизированных животных, соки которых содержат антитоксин — нейтрализующий яд, — можно доказать сверхчувствительность центральной нервной системы введением столбнячного яда в нервные стволы или самую центральную нервную систему.⁴ Еще яснее выступает сверхчувствительность у тех животных, которые были однажды отравлены интраневрально дозой, вызывающей слабое заболевание, т. е. только слабый местный тетанус. В этом случае не наступает образования антитоксина; наоборот, через 2—3 недели появляется сверхчувствительность столь высокой степени, что и после подкожного введения не действующих при других условиях доз развивается тяжелый столбняк.⁵

Процесс можно бы было понять как результат суммирования, если бы этому не противоречил тот парадоксальный факт, что две

¹ Chiari u. Fröhlich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 64, S. 214. Ibid., Chiari u. Januschke, 1911, Bd. 65, S. 120.

² См. об этом Reid Hunt, Влияние ограничения диеты на стойкость животных к некоторым ядам, Hygien. Labor. Bulletin, Nr. 69, Washington, июнь 1910; далее: Luthlen, Опыт с реакцией кожи у животных, Wien. kl. Woch., 1911, Nr. 20; он же, Изменения химии кожи при различном питании и отравлении, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 69, и Elias, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1918, Bd. 7; E. Pick, Jahrb. f. ärztl. Fortbildung, 1922; W. Salant, Amer. med. Assoc., 1924.

³ Behring, Общая терапия инфекционных болезней, 1899; Urban u. Schwarzenberg. Сходно и при отравлениях дифтерийным и другими токсинами. См. Behring u. Kitashima, Berl. kl. Woch., 1901. Для некоторых химически известных ядов такая прямая сверхчувствительность может быть и остро вызвана на переживающем органе (например для цистеина в 0,001-мольной концентрации на кишке кролика); C. Vöggtlin и H. E. Dyer, Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1926, vol. 29.

⁴ H. Meyer u. Fr. Ransom, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1903, Bd. 49, S. 369.

⁵ O. Loewi u. H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Schmie-deberg-Festschrift, S. 355.

(или бо
мозг од
более с
большая
Возм
топлазм
ткань и
захваты
малой, р
быть зах
центрац
уже на с
пущение,
длительн
ность ре
в таком
чувствите

Извест
процессы. I
легчающие
в результат
цию, так чт
сивностью,
руются». Мн

Сущест
ности, наб
исследован
ние защит
Если ж
чужеродно
через неск
белкового
кожно) —
текающее,
тический ц
ни был пр
у различны
ния, спазм
затруднени
сильнейши
вызывающе
образные яв

¹ См. инт
² Th. S
³ P. orti
Phüg. Arch.
franç. 1910.

(или больше) очень малые дозы яда, воздействовавшие на спинной мозг одна за другой с большим промежутком, вызывают гораздо более сильное отравление, чем одна сразу введенная значительно большая доза.

Возможно, что сами по себе невосприимчивые по сравнению с протоплазмой нервов к отравлению столбняком ткани (соединительная ткань и др.) из более высокой (более концентрированной) дозы яда захватывают его в большем количестве или быстрее, чем из очень малой, разведенной, так что из последней относительно больше может быть захвачено нервом, т. е. *распределение яда при различной концентрации существенно различно*. На такое соотношение указывалось уже на стр. 17. Иначе пришлось бы принять пока необъяснимое допущение, что первое подпороговое отравление постепенно вызывает длительное *изменение состояния* спинного мозга, при котором способность реагировать на яд значительно увеличивается. Это была бы в таком случае «сенсбилизация» — истинная клеточная сверхчувствительность.

Известную аналогию представляют так называемые автокаталитические процессы. Под катализаторами подразумеваются вещества, ускоряющие или облегчающие известные химические реакции. Существуют химические реакции, в результате которых образуется катализатор, который ускоряет исходную реакцию, так что, раз начавшись, она идет со все возрастающей скоростью и интенсивностью, т. е. реагирующие друг с другом элементы взаимно «сенсбилизуются». Многочисленные химические процессы носят этот характер самоусиления.¹

Существенно отличен, однако, другой вид сверхчувствительности, наблюдавшийся отчасти и ранее,² но впервые планомерно исследованный Ch. Richet³ и названный **анафилаксией** (обращение защиты в ее противоположность, блага — во вред).

Если животному ввести парэнтерально какой-нибудь «антиген», т. е. чужеродное белковое вещество, все равно — ядовитое или нет, то через несколько недель введение небольшого количества того же белкового вещества внутривенно (или субдурально, а иногда даже подкожно) — и *только его* — вызывает тяжелое, очень быстро и бурно протекающее, часто смертельное заболевание, так называемый анафилактический шок, *всегда одинаковый* в своей сущности, какого бы рода ни был примененный антиген. Картина действия, однако, различна у различных пород животных: у *собаки* — падение кровяного давления, спазм печеночных вен, бурная перистальтика желудка и кишок, затруднение дыхания и наконец — коллапс; у *морской свинки* — сильнейший спазм бронхиальной мускулатуры, окоченение легких, вызывающее смертельное препятствие дыханию. Подобные же своеобразные явления у собаки или у морской свинки вызывает внутривенно

¹ См. интересное сообщение B. Robertson, The Monist, 1910, p. 368.

² Th. Smith, Journ. med. Res., 1904, vol. 22.

³ Portier et Richet, Comptes rendus Soc. Biol., 1902; Richet. Pflüg. Arch., 1905, Bd. 108; Trav. Labor. de Physiol., 1909, vol. 6; Journ. med. franç., 1910.

(однократное *) введение как пептона,¹ так и гистамина² — основания, легко отщепляющегося из некоторых белков тканей (стр. 335). Впрочем тот же эффект дает введение и других вызывающих шок ядов, почему напрашивалось предположение, что анафилактический шок есть выражение отравления образовавшимся в организме и циркулирующим в крови ядом, «анафилотоксином» с гистаминоподобными свойствами. Оказалось, однако,³ что совершенно отмытые от крови и сыворотки и хранящиеся в рингеровском растворе гладкие мышцы (матка, кишка и т. д.) морской свинки, предварительно обработанной антигеном (сенсibilизированной), сделались в высокой степени сильно и строго избирательно чувствительными к однократному, вызывающему раздражение, воздействию этого антигена. Если прибавить к рингеровской жидкости хотя бы следы этого вещества, моментально получается ответное раздражение в виде сильнейшего сокращения мышцы.⁴ Анафилактически образовавшаяся специфическая чувствительность закреплена, таким образом, за самими чувствительными клетками органа и сохраняется в таком состоянии у обработанного антигеном животного в течение многих месяцев. С другой стороны, однако, можно изолированные органы здорового животного также специфически анафилактически сенсibilизировать многочасовым промыванием рингеровской жидкостью, содержащей кровь или сыворотку подготовленного (сенсibilизированного) животного.

Если анафилактическое возбуждение угасло, гладкая мышца расслабилась, то чувствительность к антигену исчерпана и потеряна окончательно.

Можно думать, что все эти замечательные явления происходят следующим образом.

Парэнтерально введенный антиген (токсин) вызывает уже ранее описанным способом в течение известного инкубационного времени у способных к соответствующей продукции тканевых клеток более или менее богатое образование своего комплементарного, т. е. совершенно специфического,⁵ антитела, которое, отделяясь от клеток, переходит в кровь как защитное вещество. В течение нескольких дней или недель антитело связывается некоторыми другими клетками организма различными у разных видов животных (у собаки, например, — мышечными клетками сосудов печени, у морской свинки — мышечными клетками бронхов и т. д.); при этом антитело усваивается такими клетками и делается частью их живой протоплазмы в той мере, в какой они теперь лишь этой новой частью своей протоплазмы становятся специфически восприимчивыми к антигену. Если этот антиген снова

¹ Biedl u. Kraus, Wien. kl. Woch., 1909.

² Dale & Corp., Journ. f. Physiol., 1927, vol. 62.

³ Dale, Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1913, Bd. 4.

⁴ Сходные явления наблюдал v. Schultz (Hyg. Lab. Bull. Washington 1912) на кишке и Bloch u. Massini (Zeitschr. f. Hygiene, 1909, Bd. 63) на человеческой коже.

⁵ Что совершенно зависит от химического строения расположенной на остатке белка особой группы антигена: Obermayer u. E. Pick, Wien. kl. Woch., 1906.

поступа
ческого
тело у
на при
таким
дороги
короче
dität) Э
в общем
дражени

Заслу
сенсibili
каковы,
клеток и
на гистам
Можн
антител (а
продуциру
клетки, е
прочим, р
предполож
несмотря
Этот комп
ным орган
симптомы

При т
специфич
ной с за
тельностью
после пов
щими наз

Аналог
на следующ
1) Наб
ческом при

1 При
из неизрас
Schick.

2 R. W
3 Этим

обоснованно
образовавшие
токсогенин
а по нашему
ными клетка
тельность к
1910. Таким
этим орган
вита деятел
Feldberg
си. в Bethes

поступает¹ в организм, после того как во время «преанафилактического» периода² захватывающее его и защищающее организм антитело уже исчезло из крови, то антиген беспрепятственно нападает на притягивающее его и *ставшее частью клеток антитело*, вызывая, таким образом, жестокое возбуждение пораженных органов — судороги бронхиальных мышц, судорожный спазм вен печени и т. д., короче говоря — анафилактический шок. Если жадность к яду (*Avi-
dität*) этих клеток насыщена, то они оказываются при уменьшенной, в общем, возбудимости уже нечувствительными к антигенному раздражению.

Заслуживает большого внимания тот факт, что все реагирующие в шоке (т. е. сенсibilизированные антигеном) органы, если не считать некоторых частных, каковы, например, свертывание крови (понижение свертываемости*), химизм клеток и т. д., всегда те же, что и нормально фармакологически реагирующие на гистамин, т. е. специфически чувствительные к последнему.

Можно допустить, хотя это еще и не доказано, что в реактивном образовании антител (антитоксинов, преципитинов и т. д.) всегда участвуют и действительно продуцируют антитела клетки одного и того же определенного вида, а именно клетки, еще способные по своей природе к новообразующей деятельности (между прочим, ретикуло-эндотелий); при этом допущении становится весьма вероятным предположение об общем основном гистаминовом комплексе у всех антител несмотря на их специфически соответствующее различным антителам строение. Этот комплекс у всех антител испытывает одинаковое притяжение к вышеуказанным органам, жадным к гистамину, и таким образом может обусловить типичные симптомы анафилаксии.

При таком понимании анафилаксии,³ как *гуморально вызванной специфической клеточной сенсibilизации*, она становится аналогичной с замечательными явлениями *повышенной клеточной чувствительности*, могущими наступить при некоторых обстоятельствах после повторного воздействия самых разнообразных веществ, и носящими название **идиосинкразии**.

Аналогия, или родство, между анафилаксией и идиосинкразией основывается на следующих соображениях⁴.

1) Наблюдаемый как при анафилактическом шоке, так и при идиосинкразическом приступе симптомокомплекс типичен, и у одного и того же индивидуума

¹ При «сывороточной болезни» антиген не наново впрыснут, но наново всосан из неизрасходованного впрыснутого прежде его количества. Pirquet u. Schick, «Сывороточная болезнь», Wien 1905.

² R. Weil, Journ. med. Res., 1913, Bd. 27.

³ Этим мы приближаемся к данному впервые Richet и экспериментально обоснованному им объяснению анафилаксии, но с той разницей, что по Richet образовавшееся в сыворотке обработанного антигеном животного вещество, его «токсогенин», делает циркулирующий в крови антиген анафилактическим ядом, а по нашему представлению это вещество («антитело») захватывается определенными клетками тканей и сообщает им болезненно высокую реактивную чувствительность к антигену. См. Richet, Ann. d. l'Inst. Pasteur, Okt., 1909 и Aug. 1910. Таким образом было бы понятно, что при насыщении антигена захваченным этими органами комплексом антитело — гистамин освобождается и становится деятельным, как это, повидимому, и бывает на самом деле: см. Bartosch, Feldberg u. Nagel, Pflüg. Archiv, 1932, Nr. 230.

⁴ K. Doerr, Schweiz. med. Woch., 1921, Nr. 41. Аллергические явления см. в Bethes Handb. d. Physiol., Berlin 1929, Bd. XIII.

или животных одного и того же вида всегда одинаков и независим от вида и химического состава антигена или яда. Каждый раз наступает или спазм бронхов, или спазм вен печени, или кожные отеки и экзантемы, смотря по виду животного и предрасположению. Следовательно действие яда каждый раз связано с совершенно определенными, обладающими специфической способностью к реакции клетками органов.

2) Как симптомы анафилаксии, так и симптомы идиосинкразии всегда вызываются специфическими веществами с определенными химическими свойствами: анафилаксия — только примененным для «сенсibilизации» антигеном, идиосинкразия у определенного лица — всегда одним и тем же определенным ядом, к которому это лицо чувствительно. Этот яд может являться составной частью некоторых пищевых веществ, может быть вдыхаемым растительным или животным ядом (сенная лихорадка и астма от цветочной пыльцы, чешуек кожи и волосков животных) или, наконец, быть веществом определенного химического состава, как хинин, морфин, антипирин и др.¹

3) До или в начале сенсibilизации, постепенной обработкой антигеном или ядом, удастся настолько ослабить реакцию, что она становится незаметной,² но все же эта обработка вызывает постепенное насыщение антигеном восприимчивых клеток и тем самым временную нечувствительность — антианафилаксию или исчезание идиосинкразии.³

4) Разница между обеими группами явлений заключается в том, что анафилактическую реакцию можно вызвать у любого млекопитающего, а идиосинкразия частично⁴ основана на врожденном предрасположении. Однако и анафилактическая реакция обусловлена наследственностью, поскольку у разных видов животных и у разных лиц она находит чувствительную почву в различных клеточных системах.

В то время как разобранные здесь явления повышенной чувствительности наблюдаются в виде более или менее *специфических* реакций со стороны чувствительных или сделанных чувствительными клеток, известна и другая форма гораздо *более общей повышенной чувствительности*.

Речь идет о более общей форме повышенной чувствительности как в том смысле, что ее можно вызвать неспецифическим веществом,

¹ По Bloch'у лица, чувствительные к иодоформу, чувствительны ко всем соединениям, происходящим непосредственно из метана. Клеточная протоплазма этих лиц имеет чрезвычайно повышенное сродство к метильной группе (Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1911, Bd. 9). Исходя из работ Obermayer'a и Pick'a (Wien. kl. Woch., 1906) и Landsteiner'a (Journ. of exp. Med., 1924—1930) о химически нагруженных, так сказать закупоренных белках как антигенах, форм и т. д., у некоторых лиц вступают в процессе клеточного обмена в реакцию с белками, и образовавшиеся соединения, так же как, например, азопротеины, действуют как антигены.

² Наличие реакции доказывается, кроме наблюдений Hashimoto ■ E. Pick об аутолизе печени (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1914, Nr. 76) и F. Nakazawa (Tohoku, Journ. of exp. Med., 1925, vol. 5), также и ненормально сильным действием местного воспалительного раздражения на латентно-анафилактическое животное (John Auer, Journ. of exp. Med., 1920, vol. 32).

³ О лечении некоторых белковых идиосинкразий кормлением соответствующими пептонами — «пропептанами» — см. Luithlen, Wien. med. Woch., 1926; Urbach, ibid., 1931 и K. P. Eisselsberg, Wien. kl. Woch., 1932, Nr. 11.

⁴ Удастся также не идиосинкразических людей сделать идиосинкразическими по отношению к некоторым ядам. Литературу см. Doerr, Allergische Phänomene, Handb. d. Physiol., Berlin 1929; см. также Lehner u. Rajka, Klin. Woch., 1929, VIII.

так и в то
в их пов
ческими
мало исс
Опред

будимост
ный цент
пилокарп
занимаетс
чтобы ве
тела, и д
сально де

Однако
возбужде
после того
чтобы так
должно в
вышена. (с
уничтожен
основой
эффекта о
а от накоп
тельное на

Результ
если он сво
привел в де
менты (см.,
случаи, а та
результаты

Средняя
ность орга
Помимо то
регуляция
и количест
т. е. кровя
с ними в по
то можно о
одинаковом
жидкости п
сводится к
непосредств
тканевой ж
Изменен
ионов и кр

¹ Пока не
пегу). О рефле
стве внутр
exp. Path. u.

так и в том, что она проявляется всеми клетками органов и выражается в их повышенной раздражимости всеми физиологическими, патологическими и фармакологическими агентами. Здесь мы вступаем в еще мало исследованную область.

Определенными ядами можно временно элективно повысить возбудимость определенных органов тела или прямо возбудить их: рвотный центр — апоморфином, парасимпатические нервные окончания — пилокарпином, мышечные клетки — кофеином и т. д. Этим вопросом занимается органотерапевтика в узком смысле. Редко мы видим, чтобы вещество одинаково возбуждало или тормозило все органы тела, и для большинства органотерапевтических целей такие универсально действующие средства были бы даже непригодны.

Однако никогда не наблюдается, чтобы вызванное таким образом возбуждение и повышенная выше нормы функция органа держалась и после того, как возбуждающее средство будет выведено.¹ Если нужно, чтобы такое измененное состояние было длительным, введение средства должно возобновляться, а во многих случаях доза должна быть повышена. (*Указанное неравновесие, наблюдаемое уже по удалении или уничтожении действующего вещества в органе, является также и основой так называемой кумуляции эффекта, т. е. повышенного эффекта от повторных доз, зависящего не от накопления вещества, а от накопления эффектов воздействия яда, обуславливающих длительное нарушение функций органов*.)

Результаты, понятно, могут продолжаться и после удаления раздражителя, если он своим действием разорвал *circulus vitiosus* или если он освободил и привел в действие связанные покоящиеся силы, например внутриклеточные ферменты (см., между прочим, об эфирной выгонке растений). Эти и тому подобные случаи, а также длительное *этиотропное* излечение, представляют собой *непрямые* результаты действия раздражителя.

Средняя нормальная возбудимость и функциональная способность органов регулируются не только центральной нервной системой. Помимо того для некоторых органов существует также и рефлекторная регуляция.² Возбудимость и деятельность *постоянно* поддерживаются и количественно определяются химической средой окружающей клетки, т. е. кровью и тканевой жидкостью, омывающей все клетки и состоящей с ними в постоянном обмене. Если эта окружающая среда изменяется, то можно ожидать, что все омываемые ею клетки будут подвергаться одинаковому влиянию, пока будет держаться это изменение. Тканевые жидкости питаются плазмой, и таким образом в конечном счете дело сводится к составу плазмы крови, питающей клетки эндотелия сосудов непосредственно, а остальные тканевые клетки — через посредство тканевой жидкости.

Изменения содержания ■ крови свободной воды, растворенных ионов и кристаллоидов и на самом деле имеют следствием или воз-

¹ Пока не пройдет остающееся временное неравновесие (патобиоз по Нейбергу).

² О рефлекторном изменении возбудимости парасимпатического нерва вследствие внутрикожных раздражений см. Luithlen u. Molitor, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925/26, Bd. 108, 111, 114.

буждающее или тормозящее действие почти на все органы. Такие изменения обратимы и, как правило, скоропреходящи, так как они быстро выравниваются дыханием, деятельностью почек, током лимфы, обменом веществ и т. д., и вновь достигнутое тогда нормальное химическое или функциональное состояние равновесия сохраняется. В противоположность этому, некоторые *качественные* изменения коллоидов плазмы, как известно из опыта, удерживаются надолго, так же, как и вызванные ими состояния повышенной или пониженной возбудимости и деятельности клеток. Какого рода могут быть, вообще, изменения коллоидов крови — пока мало исследовано; более или менее грубые изменения вязкости, дисперсности, гидратации далеко не исчерпывают всех возможностей. Более того, надо предполагать, что при некоторых условиях имеют место структурные перемещения и необратимые процессы синтеза и расщепления.² Как на пример влияния такого рода прежде всего следует указать на взаимодействие коллоидов крови с другими коллоидами, т. е. тоже высокодисперсными и поверхностно активными веществами, может быть с некоторыми суспензионными³ и, наверное, с большинством гидрофильных коллоидов.⁴

К наиболее деятельным коллоидам этого рода относятся все чуждые данной плазме белковые вещества, все равно, — введены ли они непосредственно извне (инъекции крови, сыворотки, молока, казеина, пептона и т. п.) или же образовались в самом организме путем распада его элементов, т. е. получились, например, в результате прижигания, кровопускания, ожога и т. д. Такие вещества, как известно из опыта, в результате медленно протекающей реакции, изменяют всю плазму крови и лимфы, причем вновь образовавшиеся составные ее части вызывают во всех, непосредственно доступных их воздействию образованиях организма длительное, растущее соответственно коллоидной реакции «раздражение», т. е. постепенно возрастающую до известного максимума «перенастройку» соответствующих клеточных комплексов организма. Последняя состоит в изменении или общей возбудимости, или функциональной способности организма, или же и той и другой, и обнаруживается в соответствующих физиологических реакциях различных клеток.⁵

Одним из самых поразительных и давно уже известных последствий такой коллоидной реакции является наступающее в той или иной степени — в зависимости от быстроты и интенсивности протекающей реакции — возбуждение или паралич теплорегулирующего центра, т. е. лихорадка или коллапс. Сюда же надо отнести и повышение реакции сосудов и крови воспалительно раздраженных тканей.

¹ Подробное изложение см. у К. Stejskal, Grundlagen der Osmotherapie, Wien u. Leipzig 1922; Neue therap. Wege, ibid. 1924.

² Freund u. Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 93.

³ Парафин: Schönfeld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 84; cera: Meyer-Bisch u. Basch. Bioch. Zeitschr., 1921, Bd. 118.

⁴ Углеводы и камеди недействительны: P. Hanzlik u. H. T. Karsner, Journ. of Pharm. a. exp. Therap., 1920, vol. 14.

⁵ Pirquet, Allergie, Münch. med. Woch., 1906. Монография, Berlin 1910; Sachs, Ther. Halbmonatshefte, 1920; Vidal сотр., Presse méd., 1920, etc.

W. Weichard, исходя из наблюдений над переутомленными животными и над образующимися в них «веществами утомления» (Ermüdungsstoffe) и планомерно исследуя действие парэнтерального введения известных продуктов расщепления белков, установил их влияние на различные функции органов. При сильном отравлении это влияние — парализующее, при слабом — возбуждающее. Он сделал из этого вывод, что существует «омницеллюлярное повышение функций» (omnicelluläre Leistungssteigerung).¹ Понятие *повышения функций* указывает исключительно на *инотропное* изменение, а длительное инотропное усиление может быть вызвано только длительной же повышенной подачей энергии и повышенным энергетическим обменом. Но здесь имеет место, кроме того, и во многих случаях исключительно, изменение *возбудимости*, т. е. длительно *батмотропная* перестройка. Поэтому выражение «неспецифическая раздражающая терапия» обнимает более широкое понятие,² как и еще более общее обозначение: аллергия³ или эрготропия.⁴ Решающее и характерное значение для разбираемых здесь процессов, в отличие от других фармакологических воздействий, имеет длительное структурное изменение крови, которое, как раньше указывалось, обусловлено исключительно коллоидно-химическим характером рассматриваемых реакций. В противоположность этому, те реакции организма, которые вызываются молекулярно-химическими и ионными раздражителями, например кокаиновая лихорадка, стрихнинное возбуждение, адреналиновый эффект, возбуждение от эзерина и пр., хотя и сходны во многих других отношениях с явлениями аллергии, но отличаются от них своей избирательностью и скоропреходящим течением. Представляется поэтому правильным этот единственный признак отличия подчеркнуть и в обозначении, как это и делает в *остальном* ни к чему не обязывающий и бессодержательный термин **коллоидная терапия**.⁵ Если желательно отграничить последнюю от коллоидно-химических же антитоксинных реакций, то можно назвать ее «неспецифической коллоидной терапией».

Этим соображениям и этому обозначению не противоречит то обстоятельство, что характер и направление протекающих в плазме коллоидных реакций, с своей стороны, поддерживаются влиянием ионов, хотя бы и скоропреходящим. Таким образом длительные результаты, вызванные коллоидно-химическим путем, могут быть обусловлены кратковременными ионными реакциями. Примером этого служит, между прочим, наблюдаемое при пероральном введении различных металлических солей их очень заметное влияние на образование антитоксинов.⁷

К следствиям «коллоидной терапии» нужно причислить как длительное отложение некоторых коллоидов — электраргола, сахара, железа, туши, некоторых красок,⁸ а равно и белковых тел,⁹ в ретикуло-эндотелии различных органов, —

¹ W. Weichard, Ergebn. d. Hygiene etc., 1922, Bd. 5; там же см. литературу; он же и G. Scholtz, Klin. Woch., 1923, Nr. 51; действие зависит, может быть, от содержащегося в экстрактах аденозина; см. F. Lindner u. R. Rigger, Pflüg. Arch., 1931, Bd. 226.

² Freund u. Gottlieb, Перенастройка, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 93.

³ Pirquet u. Schick, Сывороточная болезнь (Serumkrankheit), Wien 1905.

⁴ V. Gröer, Therap. Monatsschr., 1916 u. 1921.

⁵ А вместе с тем и клеток тканей, нервных образований и т. д. См. H. H. Meyer, Pharm. Grundl. d. Reizk.-Ther., Wien — Leipzig 1925, и W. F. Petersen, The new knowl. of Bact. a. Imm. (Новое о бактериологии и иммунитете), Nr. 82, Chicago 1928.

⁶ F. Luithlen, см. стр. 649, сводка в Vorles. über Pharmakologie der Haut, Berlin 1921.

⁷ Th. Madsen, Journ. of State Medicine, 1923, vol. 31.

⁸ Kotake, Masai u. Mori. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1922, Bd. 122 (инъекции сода-кармина: торможение окисляющего дезамидирования); Pfeiffer u. Standenath, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1923, Bd. 37 (защита от отравления трипсином).

⁹ Gautrelet, Comptes rendus Soc. biol., 1922, № 86 (инъекции электраргола, пептона, крепитина и т. д., защита от действия тионина).

так и вызванную им «перенастройку», в виде более или менее действительной нечувствительности к некоторым ядам и торможения некоторых энзимных процессов в организме.¹

Относительно зависимости силы и длительности действия какого-либо яда от его количества, способа и места его введения и состояния подвергающегося его действию индивидуума нужно, в частности, сказать следующее.

Промежуток времени от введения яда до наступления видимого общего действия всего короче в том случае, если яд впрыснут непосредственно в сердце или вены; после внутримышечного или внутрибрюшинного² введения он немногим больше, но при этих условиях и длительность действия тоже наименьшая. По крайней мере, как правило, длительность действия непосредственно введенного в кровяное русло вещества короче, т. е. оно быстрее выводится, чем если его впрыскивают в подкожную клетчатку, откуда оно постепенно поступает в кровь и в почки.³

Сила действия данного количества яда — кроме способа его введения, обуславливается также состоянием возбудимости в это время, чувствительностью к яду и силой сопротивления пораженного организма или, правильнее, его органов, доступных воздействию яда. Это решающее состояние возбудимости подчинено, между прочим, и изменяющимся гормональным воздействиям. Разительный пример дает наблюдение, что обогащенные гормоном щитовидной железы животные и люди гибнут от действия таких доз усиливающего обмен и вызывающего лихорадку динитрофенола, которые в других случаях переносятся без вреда.⁴

Характер действия яда — возбуждающий или тормозящий — зависит и от действующего количества; во многих случаях справедливо известное правило обращения действия: малые дозы яда возбуждают; большие дозы тормозят. Сюда же относятся и многочисленные наблюдения над усиливающими и тормозящими «фазовыми действиями», особенно на изолированных гладкомышечных органах, о чем особенно подробно сообщали С. Amsler и его сотрудник Е. Rentsch.⁵ По этим авторам, при этом дело заключается не в особом индивидуальном действии, присущем отдельным ядам, а в увеличении амплитуды

¹ Подробное сообщение о фармакологии ретикуло-эндотелия: W. Schullermann, Verh. d. pharmak. Ges., Königsberg 1930; об устранении отравления при помощи электроколлоидной меди см. N. v. Jancsó, Klin. Woch., 1931, Nr. 12.

² J. Freundlich, Klin. Woch., 1933, Nr. 28.

³ Пример: торможение диуреза после введения питуитрина подкожно или внутривенно. Unna u. Walterskirchen, Wien. Akad. Anz., 1934, S. 115.

⁴ S. Glaubach u. E. P. Pick, Schweiz. Med. W., 1934, Nr. 49; Nils Alwall, Verh. Kgl. Physiograph. Ges., Lund, 1935, Bd. 5.

⁵ E. Rentsch u. C. Amsler, Wien. med. Woch., 1928, Nr. 38; E. Rentsch, Arch. exp. Path. u. Pharm., 1928/29, 135 u. 141. О фазовом действии вхождения и выхода и т. д. Дисс., Рига 1930, с литературой; ср. также W. Heubner, О раздражающих веществах, D. med. Woch., 1933, Nr. 2 и совершенно отрицательные «опыты с раздражением» на изолированных клетках, G. Orzechowski, Arch. f. exp. Path. Pharm., 1935, Bd. 178.

естественных ритмических колебаний тонуса или возбудимости. При известных обстоятельствах это увеличение вызывается любым химическим или физическим воздействием.

При разборе фармакологических действий мы будем всякий раз указывать на происходящие при патологических состояниях изменения функции и реакции органов, и тем самым на *измененные условия действия ядов*. При этом мы во многих случаях будем опираться на клинические наблюдения и факты, потому что, если не считать экспериментальных инфекций, очень немногие нарушения, сходные с человеческими заболеваниями, могут быть вызваны у животных и проанализированы. Где удалось достичь этого патолого-экспериментальным путем, там фармакология могла углубить и расширить полученные на здоровых животных знания и распространить их на больное животное, принимая при этом в расчет измененные условия. Это оказалось возможным при изучении действия жаропонижающих, сердечных средств и средств, действующих на кровообращение, веществ, влияющих на дыхание, кроветворение, обмен, воспалительные процессы и т. д. Таким образом оказалось возможным, путем **экспериментальной терапии**, непосредственно найти объяснение и теоретическое обоснование не только для этиотропного, но и для симптоматического, т. е. органотропного лечения.

Однако все же основой фармакологических знаний — если только речь не идет о чисто этиотропном действии и его выводах — является всегда аналитический *опыт на нормальном животном или органе животного*. Поэтому вполне естественно, что сам собой возникает вопрос, верны ли, и если да, то насколько приложимы эти выводы и в отношении действия лекарственных веществ на здорового, в особенности же больного человека.

Органы человека и их реакции, если не считать полушарий большого мозга и поверхности кожи, существенно не отличаются от органов млекопитающих животных, так что фармакологические закономерности, установленные в опытах на организме животных, в основном могут быть перенесены и на человека. Однако несмотря на это фармакологические явления в опыте на животном отнюдь не всегда оказываются согласующимися с терапевтическими наблюдениями у постели больного, и это расхождение имеет серьезные, правда — не всегда четко распознанные причины. В медицинской терапии результатом в большинстве случаев является совсем не *непосредственное*, единственно доступное экспериментальному управлению, *действие* лекарства, а последствия этого действия, связанные с ним многими промежуточными звеньями.

Например на кишке результатом действия опия может явиться опорожнение ее после длившегося днями запора или, наоборот, запор после тянувшегося поноса (стр. 29); действие пилокарпина на почки может, смотря по условиям, вызвать усиление или уменьшение диуреза т. II, 75.

По этим соображениям следует заранее признать напрасным, а потому неоправдываемым желание обосновать многочисленные последствия действия лекарства при каждом отдельном болезненном

состоянии *только* на данных фармакологических опытов, и заранее учесть все последствия этого действия. Это так же невозможно, как невозможно заранее предвидеть картину болезни, развивающуюся под влиянием хорошо установленной причины, например тифозной инфекции. И здесь в каждом отдельном случае выступают различные вторичные следствия первичного поражения, которые, как правильно указывает термин «симптомы», зависят от случайных обстоятельств в той же мере, как и симптомы, следующие за действием лекарств. Для того, чтобы сколько-нибудь предвидеть эти обуславливающие терапевтический результат следствия, нужна правильная оценка состояния всех существенно важных органов тела, и тут, поскольку дело может идти лишь о приблизительной оценке, должны вмешаться и присоединиться к теоретическому знанию искусство и созревшая благодаря опыту проницательность врача.

ФА

Можно
стемы, но
действию
снабжены
щены от

Мы на
и именно с
нее почти
должно на
некоторые

Южно-а
рым пользу
щие по теч
витых раст

Путешес
собе его пр
ранении лю
мясо отрав
кураре нед

Кураре с
них нужно
действия ку
курарным д

Сорта кур
чия не только
известно, что
в бамбуковых
области Амазон
поступает из
рарины. Из н
а Torf-Curare

¹ Über die
H. Netter,
² Humboldt
1804 (Путешес
далее о кураре
и Schomburgk
Гвиану
Vöhl
87, S:
1.

ФАРМАКОЛОГИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЙ

Можно фармакологически воздействовать на все части нервной системы, но *нервные окончания* и *нервные центры* гораздо более доступны действию ядов, чем *проводящие пути*, где мякотные нервные стволы снабжены изолирующей оболочкой и таким образом лучше защищены от воздействия ядов.¹

Мы начнем с фармакологии двигательных нервных окончаний и именно с фармакологии хорошо изученного действия **кураре**. Последнее почти не употребляется во врачебной практике, однако кураре должно нам послужить в качестве примера, для того чтобы выяснить некоторые основные понятия о действии ядов.

Южно-американский стрелный яд кураре (урари, ворара), которым пользуются для охоты и войны индейцы Ориноко, а также живущие по течению Амазонки и в Гвиане, получается из различных ядовитых растений семейства *Loganiaceae*.

Путешественники, в особенности *Humboldt*,² сообщали о способе его приготовления и его исключительно сильном действии при ранении людей и животных. Уже *Humboldt*'а поразило то, что мясо отравленных животных может быть съедено без вреда и что кураре недействительно при введении в желудок.

Кураре содержит различные химически близкие алкалоиды. Среди них нужно различать две группы: *курарины*, носители типичного действия кураре, и *курины* — со слабым или вовсе отсутствующим курарным действием.

Сорта кураре различного происхождения обнаруживают значительные различия не только в силе, но и в характере действия. Из исследования *Böhm*'а³ известно, что в трех различных продажных сортах — *Tubo-Curare* (пересылается в бамбуковых трубках), *Topf-Curare* (пересылается в глиняных горшочках, из области Амазонки) и *Calebassen-Curare* (в тыквенных фляжках, по большей части поступает из области Ориноко через Венецуэлу) содержатся различные курарины. Из названных сортов *Tubo-Curare* содержит самые слабые курарины, а *Topf-Curare* — наиболее сильно действующие. *Calebassen-Curare* происходит

¹ Über die Eigenschaften der Nervenhiillen (О свойствах нервных оболочек): *H. Netter*, Pflüg. Arch., 1927, Bd. 215.

² *Humboldt*, Reisen in den äquinoktialen Gegenden Amerikas 1799 bis 1804 (Путешествие в экваториальные области Америки), 1860, Bd. 4, S. 80. Ср. далее о кураре: *Arrun*, Unter den Tropen (Под тропиками), Jena, 1870, и *Schomburgk*, Reise in Britisch Guyana, 1840—1844 (Путешествие в Британскую Гвиану 1840—1844 гг.).

³ *R. Böhm*, Beiträge zur Physiologie zu C. Ludwigs 70. Geburtstag, Leipzig 1887, S. 173; Abhandlungen der kgl. Sächsischen Akademie d. Wissenschaften, 1895, Bd. I, S. 410, XXII; 1897, XXIV; Arch. d. Pharmazie, 1897.

главным образом из *Strychnos toxifera* и содержит легче всего добываемый курарин. Tubo-Curare вредно влияет на кровообращение, поэтому его надо считать плохим сортом.

До сих пор не удалось получить курарин в кристаллическом виде. Вполне чистый курарин может уже в дозах в 0,01—0,02 мг (0,028 мг на 100,0) парализовать типичным образом лягушку. Курины — это сердечные яды, вызывающие лишь нежелательное побочное действие.

Если впрыснуть лягушке действующую дозу кураре под кожу, то животное скоро опускает голову и вместо обычного сидячего принимает лежачее положение на животе. Сначала раздражение вызывает энергичную защитную реакцию, но скоро движения становятся слабее, животное больше не прыгает, и раздражение кожи вызывает только дыхательное движение мышц гортани. Наконец лягушка становится совершенно неподвижной, и рефлексов не возникает даже в ответ на сильнейшие раздражения. Однако животное не умерло: сердце хорошо бьется, значит дело идет только о параличе. Так как мышцы при прямом раздражении хорошо возбудимы, очевидно причина паралича лежит в нервной системе.

Фармакологический анализ того, имеется ли здесь центральный или периферический паралич, был произведен Cl. Bernard¹ и Kölliker² уже в половине прошлого столетия. Перевязкой а. iliaca или перевязкой всей верхней части бедра за исключением n. ischiadici можно, не повреждая иннервации, выключить из кровообращения всю заднюю лапку лягушки. Кровь тогда не попадает в эту конечность. Если отравить такое животное впрыскиванием кураре в туловище, перевязанная лапка остается защищенной от отравления, а вся остальная лягушка кураризована.³ В перевязанной лапке наблюдаются как самопроизвольные, так и рефлекторные движения, последние — при раздражении любых частей кожи, в том числе и кураризованных. Если раздражать спинной мозг или обнаженный n. ischiadicus, то выключенная из кровообращения лапка отвечает сокращениями, а отравленная не реагирует. Из этого следует, что функция центральной нервной системы сохранена и следовательно точка приложения яда лежит на периферии нервной системы, причем поражение нервных стволов надо также исключить, потому что при погружении их в раствор кураре они не теряют проводимости. Следовательно яд выключает только нервные образования в скелетных мышцах.

В середине XVIII столетия уже Fontana⁴ очень близко подошел к выяснению действия кураре на нервные окончания, доказав отсутствие действия этого

¹ Cl. Bernard et Pelouze, Comptes rendus, 1850, vol. 31, p. 533; ibid., 1856, vol. 43, p. 284; Leçons sur les effets des substances toxiques (Лекции о действии токсических веществ), Paris 1857.

² Kölliker, Comptes rendus, 1856, vol. 43; Arch. f. path. Anatomie, 1856, Bd. 10, S. 3.

³ Не курарезирована, как неверно говорят.

⁴ Fontana, Anhandlung ü. d. Viperngift, die amerikanischen Gifte, etc. (Сообщение о яде гадюки, американских ядах и т. д.), Florenz 1781, пер. с франц., Berlin 1787.

яда на нервный
бые образования
в кровь. Однак
могут действо
они безвредны
нервного ство
тапа отказы

Как реак
Они остаются
отравленного
и в перевяза
ния остались
дают раздра
и рефлектор
ния кураре

Следоват
нервными о
рарином не
двигательн
исходящих
при развит
чале отрав
в повышаю
мическом р
сокращений
к ответной
ослабления,
достаточной
же внезапно

Последст
и теплокров
кожи и слизи
получают вен
артериализов
движений кож
нужный для с
мочетделение
кураризованн
гих лягушек.

Лишь дозы
действительные,

1 W. Kühn
твен стрельного
f. exp. Path. u.
Sante. R. Bö
K. Hesch
Co. Jaca
1. Jaca

яда на нервный ствол и мышцы. Так как Fontana были еще неизвестны особые образования в виде нервных окончаний, он перенес точку приложения яда в кровь. Однако он говорит о предположении, что яд гадюки и американский яд могут действовать на конечные разветвления нервов и что это объясняет, почему они безвредны при нанесении на нервный ствол. Но так как «внутреннее вещество нервного ствола не отличается от того, которое находится на конце нерва», Fontana отказывается от этого допущения.

Как реагируют чувствительные нервные окончания и нервные пути? Они остаются незатронутыми действием кураре. Из того, что с любого отравленного места кожи можно вызвать рефлекторное движение и в перевязанной лапке, следует, что чувствительные нервные окончания остались возбудимыми, а чувствительные проводящие пути передают раздражение в спинной мозг. Этот опыт показывает далее, что и рефлекторный аппарат в спинном мозгу остается во время отравления кураре способным к проведению.

Следовательно действие кураре ограничивается двигательными нервными окончаниями. Двигательные проводящие пути чистым курарином не затрагиваются.¹ Следовательно кураре воздвигает между двигательными нервными волокнами и мышцами препятствие для исходящих из центральной нервной системы возбуждений, которое, при развитии полного действия яда, не может быть преодолено. В начале отравления это возрастающее сопротивление обнаруживается в повышающейся утомляемости нервных окончаний, так что при ритмическом раздражении получаются все более и более короткие ряды сокращений.² Возбудимость же, т. е. способность нервного окончания к ответной реакции, исчезает сразу, полностью, без постепенного ослабления, как только усиливающаяся кураризация достигнет достаточной силы. При постепенном удалении яда возбудимость так же внезапно возвращается.³

Последствия курарного паралича, конечно, различны для лягушки и теплокровных. Лягушки могут жить днями, так как известная часть кожи и слизистая рта выполняют у лягушки дыхательную функцию: получают венозную кровь из а. pulmonalis cutanea и отдают ее обратно артериализованной. Поэтому и после прекращения всех дыхательных движений кожного дыхания оказывается достаточно, чтобы доставить нужный для обмена кислород. Кровообращение сохраняется хорошо, мочеотделение продолжается и обеспечивает выведение яда. Мочой кураризованных лягушек можно вызвать курарное отравление у других лягушек.⁴

Лишь дозы гораздо (приблизительно в тридцать раз) большие, чем вполне действительные, убивают лягушек, повреждая кровообращение, после чего не

¹ W. Kühn e, Über die Wirkung des Pfeilgiftes auf die Nervenstämmе (О действии стрельного яда на нервные стволы), Heidelberg 1886; S. G a r t e n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 68, S. 243.

² Cp. R. B ö h m, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1894, Bd. 35, S. 16; C. G. S a n t e s s o n, ibid., 1894, Bd. 35, S. 23.

³ K. H e c h t, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 113.

⁴ Cp. J a c a b h á z y, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 42, S. 10.

⁴ Г. Мейер и Р. Готлиб—575

может выделяться моча. При меньших дозах даже после двадцатипятидневного паралича еще наступает выздоровление лягушки.¹

Совершенно другие результаты этого основного действия наблюдаются у *млекопитающих*, так как у них вместе с параличом дыхательных мышц наступает *задушение* и *смерть*, если не поддерживать искусственного дыхания. Однако из всех мышц дольше всего возбудимыми остаются дыхательные (диафрагма), так что кролики могут часами оставаться живыми и без искусственного дыхания, если осторожно ввести дозу, как раз достаточную для паралича всех остальных мышц.

Если позаботиться об искусственном дыхании, то хорошие препараты кураре совершенно не влияют на *сердце* и *сосуды*. Происходит выведение яда почками, и теплокровные также могут оправиться после вызванного действием кураре паралича. Лишь большие дозы поражают и другие функциональные области кроме двигательных нервных окончаний. Очень большие дозы курарина понижают кровяное давление благодаря парализующему действию на сосудосуживающие нервы. Большие дозы кураре снимают далее тормозящее действие п. vagi на сердце.² В противоположность этому, двигательные аппараты сердца кураре не повреждает. Мало действует кураре и на нервные окончания в *гладкой* мускулатуре.³ Кишка остается возбудимой даже после больших доз, и перистальтика продолжается.

Интересен вопрос о действии кураре на *центральную нервную систему*. У рыб еще до мышечного паралича наступает наркоз большого мозга,⁴ у лягушек тоже замечен наркоз мозга, если применять искусственные меры против парализующего действия яда. Однако сомнительно, имеется ли существенное влияние на головной мозг у высших позвоночных. Наблюдается, однако, особенно после внутривенного кураризирования, ясное повышение возбудимости *вазомоторных* центров.⁵

Влияние кураризирования на обмен веществ нужно рассматривать как результат выключения иннервации всей скелетной мускулатуры.⁶ Гликозурия, которую иногда наблюдали после введения кураре, непостоянна и зависит от неизвестных условий.⁷

При *введении в желудок* кураре оказывается *не действующим* даже в количествах, значительно превышающих смертельную при подкожном введении дозу. Сначала это объясняли тем, что пищеварительные соки разрушают кураре. Действительно, даже кислота желудочного

¹ J. Tillie, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1890, Bd. 27, S. 1; ср. также Joseph u. Meltzer, Proc. Amer. Soc. f. Pharm. a. exp. Ther., Dez., 1911.

² Heidenhain, Allg. med. Zentralzeitung, 1858, Nr. 64.

³ Bidder, Arch. f. Anat. u. Phys., 1865, S. 337.

⁴ D. Steiner, Das amerikanische Pfeilgiftcurare. (Американский стрелый яд кураре), Halib.-Schrift, England, 1877.

⁵ Sollmann u. Pilcher, Amer. Journ. of Physiol., 1910, vol. 26, p. 233.

⁶ O. Frank u. F. Voit, Zeitschr. f. Biol., 1901, Bd. 42, S. 309; ср. H. Freund u. E. Schlagintweit, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1914, Bd. 77, S. 258.

⁷ Morischima, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 42, S. 28.

сока по
жет до
другие
рина п
нию со
пятство
ствие и
вание из
варител
Преж
отравлен
ядов и л
Действ
ственное
называем
не действ
действует
действиел
во всем т
Мы назыв
Действ
ограничив
никаких д
также обл
блюдаем и
останавлив
изменения
действие ра
следуют не
в то время
кратной ми
единственно
степени «из
Далее, к
могут быть
животных. Ж
ного резул
является уду
какого-нибу
условиях у д
зываемых эт
смотря по об
Приведен

1 Zuntz,
2 Politz,
3 Опыты, да
4 О. К.

сока повреждает ¹ легко разрушающийся курарин; печень также может до некоторой степени обезвредить курарин, равно как и многие другие алкалоиды. ² Однако главная причина недейтельности курарина при введении через желудок заключается в *быстром* по сравнению со всасыванием *выведении кураре почками*, так как, если воспрепятствовать выведению яда перевязкой сосудов почек, наступает действие и через желудок. ³ Оно наступает и в том случае, когда всасывание из желудка и кишок ненормально ускорено, например после предварительной обработки животного инсулином. ⁴

Прежде чем идти далее, выясним на основании этой первой картины отравления некоторые общие точки зрения относительно действия ядов и лекарств.

Действие курарина направлено строго избирательно на одно единственное образование — двигательные нервные окончания. Это мы называем *избирательным действием*. На месте впрыскивания кураре не действует на подкожную ткань; при внутривенном введении оно не действует на кровяные шарики. Значит оно не обладает *местным действием*. Наоборот, нервные двигательные окончания поражаются во всем теле, если яд поступает в кровь в достаточном количестве. Мы называем это *общим или резорптивным действием*.

Действие как обычной дозы кураре, так и пятидесятикратной, ограничивается нервными двигательными окончаниями, не повреждая никаких других клеток организма. При действии многих других ядов, также обладающих избирательным резорптивным действием, мы наблюдаем иное: например, если превысить наименьшую дозу атропина, останавливающую секрецию желез, то немедленно присоединяются изменения зрачков и пульса, а при дальнейшем увеличении дозы яда действие распространяется и на другие функции. За *первым действием* следуют немедленно нарушения в других местах приложения яда, в то время как резорптивное действие кураре и при введении многократной минимальной дозы почти исключительно направлено на одно *единственное место*, следовательно действие кураре является в высокой степени «избирательным».

Далее, кураре представляет хороший пример того, как различны могут быть *последствия* от одинакового действия у различных видов животных. Лягушка может днями переносить паралич, а у теплокровного результатом такого же воздействия на нервные окончания является удушение. Поэтому нужно отличать *непосредственное действие* какого-нибудь вещества, *наступающее*, как правило, при обычных условиях у данного вида, т. е. «причинное действие» от вторично вызываемых этим действием *последствий*, проявляющихся в различных, смотря по обстоятельствам, *симптомах*.

Приведенный здесь анализ действия кураре состоит в физиологи-

¹ Zuntz, Pflüg. Arch. f. Physiol., 1891, Bd. 49, S. 437.

² Polimarti, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 78, S. 17; ср. Спундуньяц, Дисс., Юрьев, 1910.

³ Опыты Cl. Bernard'a, 1865, u. L. Hermann'a, 1867.

⁴ O. Korefu. H. Mautner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, S. 113.

ческом определении места главнейшего воздействия яда. Такое «определение места» всегда является первой задачей фармакологического исследования. Сущность самого воздействия мы должны как при курарном параличе, так и при всяком другом фармакологическом воздействии, видеть в химическом или физико-химическом взаимодействии яда с составными частями клетки. С какими частями живого образования идет реакция — пока точнее установить не удастся ни для кураре ни для большинства других средств. Однако это ничего не изменяет в том основном представлении, что всякое действие яда основано на изменении химизма в физиологических местах воздействия яда. В некоторых случаях мы знаем компоненты клеток, с которыми реагируют яды. Так, например, мы знаем, что действие окиси углерода основано на соединении ее с гемоглобином эритроцитов. В других случаях мы можем сделать заключение о химическом месте воздействия яда в клетке, исходя из свойств яда; так, анализ действия щавелевой кислоты как клеточного яда приводит к пониманию важности кальциевых солей для жизни клетки. Что касается алкалоидов, то нам известно только место реакции, но ничего неизвестно о реагирующих частях протоплазмы.

Впрочем при анализе действия кураре даже и определение места воздействия остается не вполне точным, так как и нервные окончания состоят из многих частей (нервные фибриллы перед собственно концевым аппаратом, концевая пластинка и последние разветвления).¹ Так как кураризованная мышца реагирует на прямое раздражение как нормальная,² т. е. совсем иначе, чем мышца с совершенно перерожденным двигательным нервом, очевидно, что кураре выключает не все нервные элементы мышцы. Должна сохраняться функция еще какой-то части концевых аппаратов нервов, вероятно — мионеврального промежуточного вещества, принимаемого за соединение между собственно нервным окончанием и мышцей.³

В каком-то месте нервного концевого аппарата кураре вызывает изменение протоплазмы, и мы должны представить себе, что эта протоплазма притягивает к себе яд как только он начинает циркулировать в крови в достаточной для этого, хотя бы и очень небольшой, концентрации. При этом кураре дает нам пример того, как взаимодействие, наступающее между частями протоплазмы и ядом, связано с определенной, достаточной концентрацией яда в крови и тканевых жидкостях, т. е. с пороговой величиной. Если концентрация яда в крови не достигает нужной высоты, т. е. требуемого «порога», действие яда отсутствует, как в том случае, когда введенное количество яда, будучи распределено в циркулирующей крови (во всем организме), само по себе недостаточно, так и тогда, когда благодаря слишком медленному поступлению яда в кровь из места введения, при одновремен-

¹ A. Herzen, Intermed. des Biol., 1898, 15; J. Joteyko, Inst. Solvay, Trav. IV, 1901; Langley, Journ. of Physiol., 1905, vol. 33.

² Künne W., Arch. f. Anat. u. Physiol., 1860, S. 477.

³ Böhm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 58, S. 265; ibid., 1910, Bd. 63, S. 177.

ном выведении или разрушении яда, не происходит достаточного накопления его.

Кураре, захваченное нервными окончаниями, остается связанным ими на некоторое время несмотря на быстрое выведение яда. Это *накопление* мы должны рассматривать как выражение химического или физико-химического притяжения между ядом и веществом, составляющим протоплазму нервных окончаний. Притяжение это так велико, что достаточно очень кратковременного соприкосновения мышцы с крепким раствором кураре для того, чтобы отравление началось с поверхности мышцы и дошло до полного действия несмотря на тщательное ополаскивание и перенесение мышцы в несодержащий яда раствор.¹ В дальнейшем течении опыта можно доказать медленную отдачу яда в подобный раствор. Удаление яда из мышцы, кураризованной через кровь в живом животном, идет также медленно; для лягушки оно длится приблизительно в сто раз дольше, чем нужно для полного развития действия яда.²

Наступающее, наконец, *затухание действия* объясняется постепенным выведением яда, благодаря чему падает концентрация в омывающей нервные окончания тканевой жидкости. Подобно тому как при отравлении *окисью углерода* с уменьшением ее концентрации в крови наступает диссоциация образовавшегося карбоксигемоглобина, а при уменьшении, resp. падении до нуля, парциального давления окиси углерода в плазме крови возобновляется захватывание кислорода эритроцитами, так и при других отравлениях мы должны объяснить себе восстановление функций «обратимостью реакции», поскольку связывание яда клеткой обратимо, как это имеет место в большинстве случаев.

Лечебное применение кураре не пошло дальше отдельных попыток. Представляется логичным преградить с помощью кураре доступ возбуждения к мышцам при судорожных состояниях, например при стрихнинном отравлении, состояниях бурного возбуждения спинного мозга. Так как дыхательные движения парализуются *после* других движений, то можно, как показал опыт на животных, и без искусственного дыхания поддерживать такую степень отравления кураре, при которой судорожно действующие дозы стрихнина не вызывают больше судорог. Такое чисто симптоматическое лечение стрихнинного отравления (стр. 71) могло бы при одновременном удалении судорожного яда промыванием желудка и усилением секреции мочи действовать спасительно, потому что судороги ведут к истощению жизненно-важных нервных центров. Точно так же можно было бы, подавив судороги, спасти жизнь при раневом столбняке и бешенстве в тех случаях, когда защитные силы организма еще в состоянии справиться с инфекцией. Действительно, в ряде случаев столбняка и бешенства добивались применением кураре прекращения судорог.³

¹ R. B ö h m, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 63, S. 177.

² J a k a b h á z y, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 42, S. 10.

³ L. V e l l a, Comptes rendus Academie Sciences, 1859, vol. 49; W. B u s c h, Niederhein. Ges. f. Natur u. Heilkunde, Bonn 1867; F. A. H o f f m a n n, Berl,

Во всяком случае при дозировке нужно избегать полного паралича, когда парализуются и дыхательные мышцы, потому что очень трудно поддерживать жизнь длительным искусственным дыханием с помощью механических приемов, и не вполне безопасен и гораздо более осторожный метод непрерывного вдувания кислорода¹ (т. II, стр. 9). Сила действия препарата кураре, который собираются применить, должна сначала быть проверенной в опытах на животных.

Отравление кураре так действует на поперечнополосатую мышцу, что никакое хотя бы самое сильное раздражение ее двигательного нерва, как происходящее изнутри, из центральной нервной системы, так и достигаемое внешним воздействием, уже не вызывает возбуждения, т. е. сокращения мышцы, хотя нерв и сохраняет свою возбудимость; но если самую кураризованную мышцу подвергнуть достаточно интенсивному электрическому или механическому раздражению, она отвечает на него как нормальная мышца. Классическое толкование этого факта говорит, что кураре действует исключительно на *концевые нервные аппараты*² и вызывает их обратимое торможение (наркоз). Это толкование получило в последнее время существенное подтверждение в открытии, сделанном сначала *Henriques'ом* и *Lindhard'ом*,³ а затем вполне подтвержденном *P. Hoef'er'ом*,⁴ показавшими, что кураризованная мышца при прямом раздражении, правда, сокращается, но сокращения происходят без тока действия. Очевидно нормальное возбуждение двигательного нерва вовсе не переходит на мышцу как таковое, а вызывает в неотравленных нервных концевых пластинках, подобно тому как в аналогично построенных электрических органах (*Zitterfische*)⁵ — разряд «тока действия», который в свою очередь и заставляет мышцу сокращаться. Кураре тормозит здесь разряд, как в электрическом органе — и тем препятствует сокращению.

Это простое объяснение исключает толкование, даваемое *Lapicque'ом*⁶ и его школой, согласно которому — не учитывая синапса концевых нервных пластинок — принимается непосредственный переход нервного возбуждения на мышцу, но лишь при условии нормальной *изохронной* возбудимости нерва к мышце. Кураре будто бы уничтожает эту изохронию, замедляет хронаксию мышцы, не изменяя хронаксии нерва, и таким образом препятствует переходу возбужде-

kl. Woch., 1879, S. 637; Arch. f. kl. Med., 1889, Bd. 45; P. Bergellu. Levy, Therapie d. Gegenwart, 1904; Offenbergl, Geheilte Hundswut, 1879, Bonn; Penzoldt, Berl. kl. Woch., 1882.

¹ Binger, Faulkner u. Moore (Содержание во вдыхаемом воздухе более 70% O₂ может вызвать геморрагический отек легких), Journ. of exp. Med., 1927, Bd. 14.

² Кураре действует только на свободные концевые нервные аппараты, а не на живые нервные волокна, в которые не проникает; если же последние задушены CO₂, то кураре проникает и в них и обнаруживает и здесь свое влияние, парализующее ток действия; H. Fromherz, Journ. of Physiol., vol. 79, 1933.

³ V. Henriques u. J. Lindhard, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 183.

⁴ P. Hoef'er, Verh. d. Nervenärzte, 21. Vers., Wiesbaden 1932.

⁵ S. Garten, Abh. Sächs. Ges. d. W. XXV, Leipzig 1899; J. Lindhard, Kgl. Dansk. Vidensk. S. Biol. Medd. IV, 1924, Kopenhagen; E. Asmussen u. J. Lindhard, ibid., 1933, XI.

⁶ L. Lapicque, Comptes rendus Soc. biol., 1906, 58/60; 1910, 68, Paris.

ния. Од
прости
Кро
его дей
ствах,
попереч
мозится
что непр
что кур
некотор
образова
«перитер
цептивно
давшеес
кураре.

Вероя
при ране
нусе, как
мускулату
и после пе
рично наст
чай такой
дававшейс
L. Cole.
кураре, т.
тетании бе
Кураре
При этом об
и строением
Соединен
родом, назы
выми основан
лов к третич
JCH₃ + N:
Отличите
это паралич
триметилами
тетраэтиламм
115. Rosenb
Langle
J. Boesc
H. Führ
O. Riessen
L. Cole
H. Harttr
1935, vol. XXVI
Jodlbaute
Jordan,

ния. Однако реакции кураризованной мышцы на воздействие физостигмина или простигмина повидимому не согласуются с допущением L a r i q u e ' a.¹

Кроме типического влияния кураре нужно указать еще на другое его действие, которое можно наблюдать только при особых обстоятельствах, а именно: обработкой *никотином* можно вызвать контрактуру поперечнополосатой мышцы;² наступление этой контрактуры тоже тормозится или устраняется кураризованием, но уже таким слабым, что непрямая возбудимость остается не ослабленной. Из этого следует, что кураре, кроме двигательных нервных окончаний, действует при некоторых обстоятельствах так же на другие очень чувствительные образования, принадлежащие самой мышце — вероятно это нежное «перитерминальное сетчатое образование» J. B o e s k e,³ т. е. «рецептивное вещество» L a n g l e y.⁴ Может быть с этим связано наблюдение L a r i q u e ' o m удлинение мышечной хронаксии действием кураре.

Вероятно на этом основано иногда целебное действие курарина при раневом столбняке. При принявшем хронический характер тетанусе, как известно, развивается стойкая контрактура произвольной мускулатуры. В опыте на животных эта контрактура сохраняется и после перерезки двигательного нерва; значит, она основана на вторично наступившем изменении состояния мышцы. Поразительный случай такой тетанической контрактуры, излеченной кураре, но не поддававшейся повторному лечению центральным наркозом, описывает L. C o l e.⁵ Сюда же относится «dissive action» (разрешающее действие) кураре, т. е. снятие им мышечной окоченелости при паратиреоидной тетании без одновременного двигательного паралича мышц.⁶

Курареподобное действие проявляют и многие другие вещества. При этом обнаружались замечательные соотношения между действием и строением.

Соединения аммония, где четыре валентности азота связаны с углеродом, называются четырехзамещенными или четвертичными *аммониевыми основаниями*. Они получаются присоединением галоидных алкилов к третичным основаниям, например иодметила к триметиламину: $JCH_3 + N:(CH_3)_3 = J \cdot N:(CH_3)_4$ — иодистый тетраметиламмоний.

Отличительное действие почти всех «аммониевых оснований» — это паралич двигательных нервных окончаний. Его нет у хлористого триметиламина — третичного основания, а соли тетраметиламмония,⁷ тетраэтиламмония,⁸ равно как изоамил- или валерилтриметиламмоний.

¹ Rosenblüth, Lindsley a. Morison, Amer. Journ. Physiol., 1936, 115.

² Langley, Journ. of Physiol., 1905—1914, vol. 33—39.

³ J. Boeckke, Brain 1921, vol. 44, u. Ergebn. d. Physiol., 1921, XIX.

⁴ H. Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 59, u. 1911, Bd. 65; O. Riessen ibid., 1921/22, Bd. 91 u. 92; F. Küllz, 1922, Bd. 92.

⁵ L. Cole, The Lancet, 1934, vol. 2, Nr 9.

⁶ Hartridge u. West, 1931, Brain, vol. 54; West, Proc. R. Soc. Med., 1935, vol. XXVIII, с новой литературой.

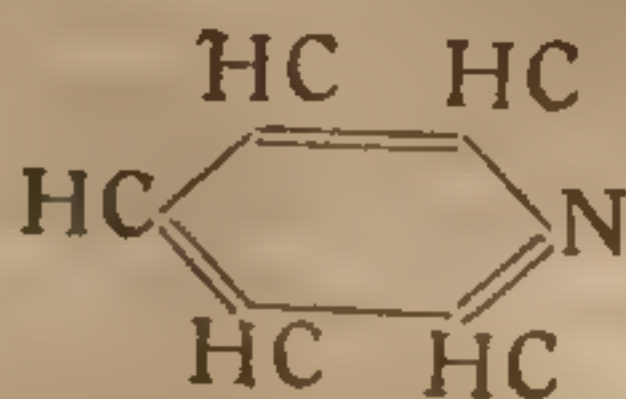
⁷ Rabuteau, Comptes rendus Acad. d. Scien., 1873, vol. 76, p. 887; Jodlbauer, Arch. intern. de Pharmacodyn., vol. 7, 1900.

⁸ Jordan, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1878, Bd. 8.

ния, ¹ соответственно своей четырехзамещенности, обнаруживают действие кураре. ² У многих алкалоидов, как стрихнин, морфин, хинин, кокаин и т. д., переход в четвертичные основания — в метилстрихнин, метилморфин, метилхинин, метилкокаин и т. д. — дает соединения с более или менее сильным курареподобным действием. ³ Также и метилирование самого по себе недействительного курина ведет к образованию основания, действующего как курарин, а может быть и идентичного с ним. ⁴

Итак, парализующее нервные двигательные окончания действие принадлежит в особенности четырехзамещенным аммониям. При этом, по видимому, имеет значение не наличие определенных элементов, а усиливающаяся «основность» соединения («Basizität») ⁵ при переходе из трех- в четырехзамещенные основания, потому что аналогичные основания, имеющие вместо азота мышьяк, ⁶ сурьму, фосфор, ⁷ иод ⁸ или серу ⁹ (арсониевые, сурьмяные, фосфониевые, иодониевые и сульфониевые основания) действуют курареподобно, и все они являются сильными, обладающими большой способностью проникновения, основаниями. ¹⁰

Однако было бы неверным утверждение, что курареподобное действие свойственно только этой конфигурации, ¹¹; ряд нечетвертичных оснований действует более или менее сильно курареподобно. Среди них нужно отметить пиридин C_5H_5N



¹ Schmie deberg u. Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1877, Bd. 6.

² О значительных количественных различиях между ними и об отношении действия кураре, возбуждения п. vagi и контрактуры скелетных мышц к строению четвертичных аммониевых оснований см. K ü l z, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 98.

³ Brown u. Fraser, Proc. Roy. Soc., Edinburgh 1869, p. 60. Сводка относящихся сюда работ у S. Fränkel, Arzneimittelsynthese (Синтез лекарственных веществ), Berlin 1921, S. 296 ff.; A. Oswald, Chemische Konstitution etc., Berlin 1923, S. 393 ff.

⁴ R. Böhm, l. c.; H. H. Meyer, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926.

⁵ Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 58, S. 1; H. H. Meyer (Ascher-Spiro Ergebnis, 1902); Hanford, Amer. Journ. Physiol., 1903, vol. IX.

⁶ Bürgi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1906, Bd. 56, S. 101; Gornaja, ibid., Bd. 61, S. 76.

⁷ Vulpian, Arch. de Phys. norm. et path., 1868, vol. 1; Lindemann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1898, Bd. 41, S. 191.

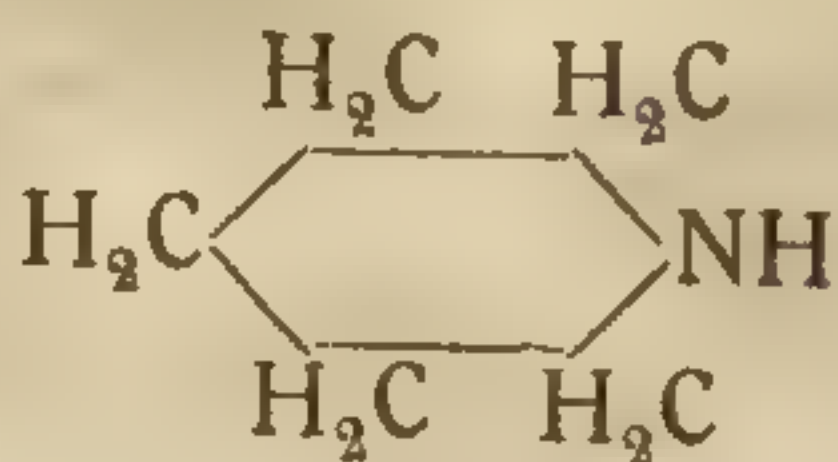
⁸ Gottlieb, Ber. d. D. chem. Ges., 27, S. 1593.

⁹ A. Curci, Arch. di farm. e ter., 1896, vol. IV (Trimethylsulfinsalze).

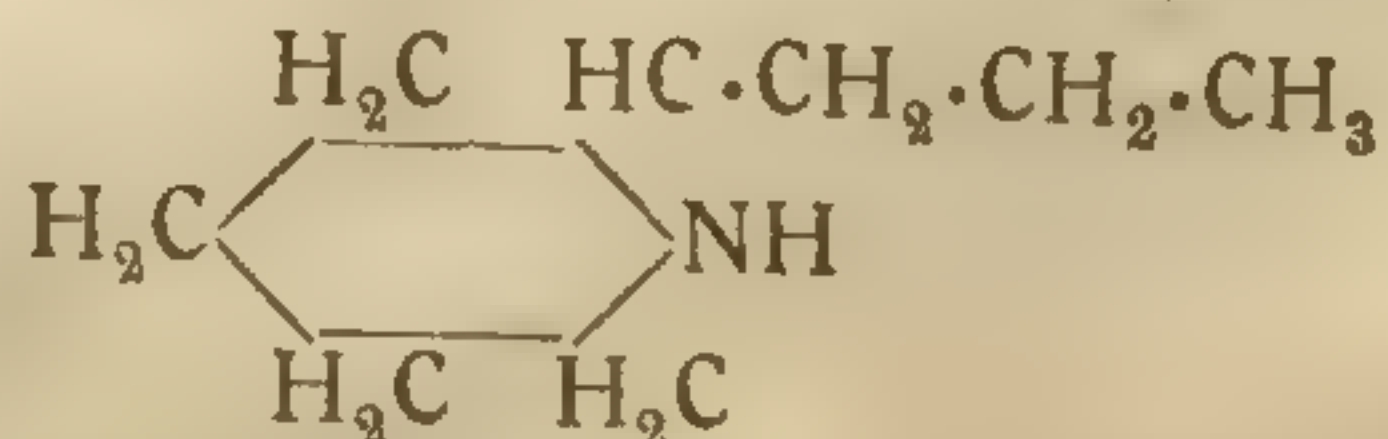
¹⁰ Действие этих оснований (фосфониевых и т. д.) на автономные нервы см. Reid Hunt a. Renshaw, Journ. Pharmac. a. exp. Therapy, 1925, vol. 25.

¹¹ Moore a. Row, Journ. of Physiol., 1898, vol. 22, p. 273; Thielemann, Inaug.-Diss., Marburg 1896 (Chinolin, Piperidin etc.).

пиперидин $C_5H_{11}N$,



без терапевтического успеха испробованный при мочевом песке, как средство, легко растворяющее мочевую кислоту, наконец *кониин* $C_8H_{17}N$, α -пропил-пиперидин



Кониин — ядовитое начало пятнистого омега или болиголова, — *Conium maculatum*, который в виде *Herba Conii* официнален в некоторых государствах (Австрия, максимальная доза 0,3 pro dosi и 2,0 pro die); применяется в виде мазей и компрессов; полагают, что он оказывает болеутоляющее действие; иногда, будучи принят за петрушку, служит источником отравления. *Coniin* был первым синтетически приготовленным алкалоидом (Ladenburg, 1888). Главный симптом действия — начинающийся с нижних конечностей восходящий паралич двигательных нервных окончаний, полностью соответствующий поразительному описанию в Платоновом «Федоне» смерти Сократа.

Курареподобным действием обладают и животные яды совершенно неизвестного химического строения, как яд кобры и очковой змеи¹ и *тетрадоксин* (яд фугу),² но на основании одинакового конечного результата нельзя еще заключить, что и на самом деле столь различные между собой вещества вызывают паралич двигательных окончаний с помощью одной и той же реакции. Так, например, *магнезиальные соли*³ обладают выраженным курареподобным действием. Очень вероятно, что эти различные химические вещества имеют различные точки приложения в концевом нервном аппарате, или, может быть, действуют хотя и в одном месте, но на различные химические группы.

Паралич двигательных нервных окончаний, как частное проявление общего отравления нервной системы, имеет место и в результате действия многих других ядов, например из группы кокаина. Если их применить местно и они достигнут двигательных и чувствительных

¹ Vollmer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1893, Bd. 31, S. 1; Arthus, Comptes rendus Acad. Scienc., 1910, vol. 151, p. 91; о кумулятивном действии яда кобры благодаря его накоплению в нервном окончании ср. данные A. R. Cushman, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1922, vol. 20, p. 233. Что бактериальные яды могут проявлять также и курареподобное действие, показывают исследования Schu-ber'a над токсином ботулизма. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 96, S. 198; ср. также Fontana в других цитатах.

² Hayashi u. Muto, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1902, Bd. 47: R. Katagi, Окайяма 1927.

³ Binet, Revue méd. de la Suisse. Roman., 1892, p. 523; Wiki, Journ. de Physiol. et Pathol. gén., 1906, n° 5; Arch. intern. de Pharmacodynam. et de Ther., 1912, vol. 21, p. 415; W. Straub, Münch. med. Woch., 1915, S. 51; J. Markwalder, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1916, Bd. 5, S. 150.

окончаний в достаточной концентрации, то после чувствительных парализуются и двигательные нервы, что можно показать как на нервно-мышечном препарате,¹ так и после инъекции в мышцу живого животного.²

Двигательные нервные окончания поперечнополосатой мускулатуры доступны и *возбуждающим воздействиям*. Лучше всего такое возбуждающее или, скорее, повышающее возбудимость действие на нервные окончания доказано для **гуанидина**³ [имидомочевина $\text{HNC}(\text{NH}_2)_2$]. Фибриллярные, или фасцикулярные мышечные подергивания, которые появляются у лягушек после введения этого яда, — периферического происхождения, так как наступают и после разрушения спинного мозга и перерезки нервов. Что местом воздействия является нервное окончание, доказывается⁴ наличием двустороннего антагонизма между кураре и гуанидином, так же как и отсутствием гуанидиновых подергиваний на мышце с перерожденным нервом.

Гуанидин близок к натрию по своей очень высокой щелочности, и влияние его на возбудимость нервных окончаний также похоже на действие натриевых солей: как и последнее, ядовитое действие гуанидиновых солей может быть ослаблено хлористым кальцием.⁵ О предполагаемом отношении гуанидина и родственных ему веществ к тетании см. прим. 5 на стр. т. II 108.

Фибриллярные мышечные подергивания после введения **физостигмина** надо тоже отнести за счет возбуждения двигательных нервных окончаний.⁶ Животное, отравленное кураре только до степени полного паралича дыхательных движений и полного исчезновения не прямой мышечной возбудимости, при раздражении n. ischiadici, после внутривенного введения физостигмина, снова обнаруживает дыхательные движения и нормальную мышечную возбудимость. Новое введение кураре снова ведет к полному параличу,⁷ т. е. имеется антагонизм, напоминающий отношение между действием физостигмина и атропина на гладкую мускулатуру (стр. 246).

Возможно, что физостигмин, благодаря одинаковому сродству к нервному окончанию, вытесняет курарин из соединения с ним, и, наоборот, противоположный процесс имеет место соответствующим действующим массам. Возможно также, что оба яда имеют совсем не одну и ту же точку приложения в концевом аппарате нерва, а что, наоборот, кураре включает сопротивление на *концевых пластинках*, физостигмин же делает *более возбудимыми* концевые нервные аппараты еще более *периферически расположенные*. После введения дозы кураре, достаточной только для того, чтобы вызвать паралич, центральный двигательный импульс еще преодо-

¹ O. Gros, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 63, S. 80.

² Fröhlich u. H. Meyer, Münch. med. Woch., 1917, Nr. 9.

³ Gergens u. Baumann, Pflüg. Arch., 1876, Bd. 12, S. 205; Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 58; ibid., 1911, Bd. 65; ibid., 1920, Bd. 88.

⁴ Gergens u. Baumann, см. выше; Rothberger, Arch. f. d. ges. Physiol., 1902, Bd. 92, S. 398. О морфологических изменениях нервных окончаний гуанидином ср. Agnoli u. Carezzano, Arch. ital. anat., 1928, vol. 26.

⁵ Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1907, Bd. 58, S. 15; Jagi, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Ther., 1912, vol. 22, p. 266.

⁶ J. C. Rothberger, Pflüg. Arch. f. d. ges. Phys., 1901, Bd. 87, S. 117.

⁷ J. Pal, Zbl. f. Physiol., 1900, Bd. 14, S. 255; J. C. Rothberger, Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol., 1902, Bd. 92, S. 393.

Петров (П.
1906, С. Н. Т.

лежит сопротивление кураре, но доходит до концевых аппаратов *столь ослаблен-ным*, что не может привести их к возбуждению, достаточному для двигательного эффекта. Если же эти концевые аппараты становятся от физостигмина более возбудимыми, т. е. более способными к реакции, то бывшее ранее недостаточным раздражение вызывает сокращение мышцы. Дальнейшее усиление вызванного кураре блока, конечно, снова должно ослабить или уничтожить этот результат. Некоторые коллоидные краски, а именно — *красное конго*, снимают действие кураре *in vitro* и *in vivo*, вероятно каким-то другим, пока совершенно неизвестным образом.¹ Лежит ли в основе повышения возбудимости нервных концевых пластинок от эзерина процесс, сходный с кажущимся повышением возбудимости в органах, иннервируемых парасимпатически (стр. 243) — еще не исследовано.

¹ Петров (I. R. Petroff), Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 103; 1925, Bd. 106; C. H. Thienes, Arch. intern. Pharm., Ther., 1926, vol. 21.

ФАРМАКОЛОГИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ЦЕНТРАЛЬНО ВОЗБУЖДАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Хотя в конечном счете всякое действие ядов всегда сводится к усилению или торможению физиологических процессов, все же нельзя разделить все средства по схеме — «sedativa» и «exciptantia», — считая, что существуют только две группы действующих веществ, из которых одна повышает — «возбуждает» — деятельность всей нервной системы, а другая ее понижает — «парализует». Вернее, что яды действуют в *разном* направлении на различные точки приложения в *центральной нервной системе*.

Даже в том случае, когда ряд родственных ядов действует на функции всей центральной нервной системы только в *одном* направлении, эти яды все-таки различаются между собой по характерной *последовательности* их действия на различные точки приложения. Получается, таким образом, большое *разнообразие* картины действия, хотя бы уже потому, что различные центральные аппараты проявляют *различную чувствительность* по отношению к каждому отдельному яду.

Различие в чувствительности между наиболее тонко реагирующими на яд центрами и всеми остальными частями нервной системы часто так велико, что практически для терапевтического действия надо учитывать только *одну* точку приложения. Так, например, вызывающая рвоту доза апоморфина действует исключительно на рвотный центр, и можно сказать, что она не действует на все другие части нервной системы. Далее, небольшие дозы морфина действуют только на болевое восприятие в коре большого мозга и на дыхательный центр, а многообразное действие морфина на другие центры проявляется только при больших дозах. Подобным же образом местно ограничено и ближайшее действие многочисленных веществ. Итак, благодаря *различиям в чувствительности различных мест приложения* получается характерная для каждой картины действия *последовательность* отдельных изменений функций.

Наряду с количественно различной чувствительностью отдельных точек приложения многообразие действия ядов обусловлено еще и тем, что *одни центры отвечают на одну и ту же дозу яда повышением состояния возбуждения, другие — понижением*. Такое одновременное *сосуществование* парализующего действия на *одни* центры и возбуждающего на *другие* встречается особенно часто при отравляющих дозах центрально действующих лекарственных средств. Примером этого являются состояния, сходные с опьянением (Rausch), — сопровождаемые судорогами при одновременном отсутствии сознания.

Многие
стадии дей
аппараты.
этого являе
Мы мож
ественно ра
занных обл
в средстве
познания в
для того, что
тере этого р
Анализ ф
стему состо
ния (места
точках прило

Начнем с р
с разбора дей

Стрихнин,

инном в расте
в тропической
семенах произ
Покрывые свер
плодов дерева,
пользуются для
ина и, кроме то
кого к стрихнин
инном.

Гораздо богаче б
от Strichnos Ignatii
ин. То же относит
которых некоторые
да.

Основное дейст

центральной нерв

логических нерв

она могут вызва

повышенную

координиро

и п
раздра
происходит
извест
нормальн
каждое
вызывает со
впрыснуть
об

Многие яды проявляют ту особенность, что они в более поздней стадии действия или при больших дозах парализуют те же нервные аппараты, которые они вначале возбуждают. Характерным примером этого является действие синильной кислоты на дыхательный центр.

Мы можем свести качественно различный способ реакции и количественно различную чувствительность отдельных функционально связанных областей центральной нервной системы лишь к различиям в сродстве к ядам протоплазматических образований. Однако наши познания в физиологии центральной нервной системы слишком малы для того, чтобы дать хотя бы приблизительное представление о характере этого различного сродства.

Анализ фармакологического влияния на центральную нервную систему состоит, согласно сказанному, в выяснении точки приложения (места воздействия) или порядка воздействия яда в различных точках приложения.

Начнем с рассмотрения действия возбуждающих ядов, а именно — с разбора действия стрихнина.

Стрихнин, основание состава $C_{21}H_{22}O_2N_2$, находится вместе с бруцином в растениях вида *Strychnos* (семейство Loganiaceae), растущих в тропической Азии и в Африке. Стрихнин имеется в стволе, коре и семенах произрастающего в Индии дерева *Strychnos nux vomica*. Покрываемые сверху волосками, круглые и плоские семена из мясистых плодов дерева, так называемые рвотные орехи, порошком которых пользуются для истребления крыс и т. п., содержат около 1,3% стрихнина и, кроме того, еще 1,7% бруцина, фармакологически очень близкого к стрихнину. Бруцин, вероятно, надо считать диметоксилстрихнином.

Гораздо богаче бруцином кора дерева ложной ангостуры. Бобы святого Игнатия от *Strychnos Ignatii* также содержат много стрихнина (до 2%) и, кроме того, бруцин. То же относится к семенам *Strychnos Tieuté* и другим видам *Strychnos*, из которых некоторые употребляются малайскими племенами в качестве стрельного яда.

Основное действие стрихнина направлено избирательно на аппараты центральной нервной системы, передающие рефлексy. Если при патологических нарушениях рефлексy угнетены, небольшие дозы стрихнина могут вызвать их снова; у нормального животного они вызывают повышенную возбудимость рефлекторного аппарата, при которой координированные группы движений совершаются с ненормальной силой и порог возбудимости снижен. Вначале в ответ даже на слабые раздражения распространение раздражения в спинном мозгу происходит как в норме, по вполне определенным законам, и раздражение известных чувствительных нервов вызывает соответствующие движения. При более сильном действии возбуждение распространяется ненормальным образом. При вполне развившемся отравлении стрихнином каждое отдельное раздражение, действующее на органы чувств, вызывает сокращение всех скелетных мышц — *тетанический приступ*.

Если впрыснуть лягушке 0,1—0,2 мг азотнокислого стрихнина, то она скоро обнаруживает изменение тактильных спинальных ре-

флексов. В то время как нормальная лягушка вообще не производит никаких движений конечностями в ответ на легкое прикосновение и на тактильные раздражения отвечает только при раздражении некоторых чувствительных мест, после отравления стрихнином достаточно любого прикосновения, чтобы вызвать оживленные рефлексy. Сотрясения, недействительные в норме, ведут при сделавшемся сверхвозбудимым нервном рефлекторном аппарате к движениям вытягивания. Наконец, в ответ на сколько-нибудь значительное раздражение следует тетанический приступ.

Тетанусом называют длящееся секунды или минуты тоническое сокращение всех мышц скелета, состоящее из молниеносно следующих друг за другом отдельных мышечных сокращений.¹



Рис. 1.

Отдельные приступы судорог разделяются более или менее длинными паузами, но эти паузы могут быть так коротки, что тело в течение некоторого времени остается совсем одеревяненным и неподвижным. Там, где разгибатели по силе и массе преобладают над сгибателями, получается при одновременном сокращении всех мышц положение разгибания, — например туловища и конечностей лягушки, за исключением передних лапок самцов с их сильно развитыми сгибателями (см. рис. 1). Лягушка могла бы жить в таком состоянии неделями, так как ее кожного дыхания достаточно, чтобы поддерживать вялый обмен. Тетанус как таковой не убивает лягушек, продолжаясь даже днями; после других тетанических ядов, например тетанотоксина, они живут неделями, да и стрихнин в очень малых дозах² вызывает длящееся 8—14 дней состояние чрезвычайно повышенной рефлекторной возбудимости, при котором ответом на каждое раздражение является разгибательная судорога. Если все же несколько большие дозы стрихнина быстро приводят лягушку к смерти, то это — не результат тетануса, а связано с другими воздействиями яда, к которым мы еще вернемся.

Более подробный анализ явлений показывает, что главное место приложения яда, вызывающего тетанус, нужно искать в *спинном мозгу*. Центральная природа тетануса доказывается тем, что выключенная из кровообращения нога судорожно сокращается, но расслабевает³ после перерезки нерва, а также тем, что разгибательные судороги у лягушек, у которых предварительно перерезан шейный мозг, совершенно не отличаются от судорог, наблюдаемых у нормальных животных. Если, однако, разрушить спинной мозг, тетанус прекра-

¹ О токах действия при тетанусе см. P. Hoffmann, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1910, S. 233; Vesz, Zeitschr. f. allg. Physiol., 1913, Bd. 15, S. 245.

² P. Bongers, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1884, S. 331.

³ Johannes Müller, Handb. f. Phys. d. Menschen, 1884, S. 49; Kölliker, Virchows Arch., 1856, Bd. 10, S. 239.

щается. Значит, главная точка приложения стрихнина лежит в спинном мозгу. Конечно, это не исключает и того, что рефлекторные процессы в высших отделах центральной нервной системы также усиливаются под влиянием стрихнина.

Рефлекторное возбуждение спинного мозга в ответ на раздражение прикосновением или сотрясением повышено при действии стрихнина до степени тонической судороги всех мышц. Что тетанус есть *рефлекторная судорога* и что стрихнин делает сверхвозбудимым также и рецепторные части рефлекторной дуги, доказано опытом, поставленным еще в 1846 г.:¹ после перерезки всех задних корешков спинного мозга судорог у лягушки не наступает, но легчайшего прикосновения к центральному отрезку корешка достаточно, чтобы вызвать жесточайший тетанус. Если смазыванием кокаином сделать кожу нечувствительной и выключить, таким образом, все чувствительные возбуждения со стороны осязательных нервов, тетанус прекращается, и лягушка становится вялой. После введения малых доз стрихнина (0,02—0,01 мг) достаточно уже удаления всех внешних раздражений и сотрясений для того, чтобы помешать наступлению судорог. Из этих опытов видно, что в первую очередь в высокой степени усиливается возбудимость той центральной части рефлекторной дуги, которая *воспринимает* физиологические раздражения.

Однако и после ограждения спинного мозга от всех внешних влияний (поперечная перерезка спинного мозга и перерезка всех задних корешков) у собаки после отравления стрихнином все-таки наступает типичный тетанус.² Так как одинаковый результат получается и через шесть недель после этой операции, т. е. при полной дегенерации всех приводящих нервов,³ местом воздействия стрихнина не могут быть ни происходящие из чувствительных корешков, ни спускающиеся из головного мозга нервы. Это, скорее, должны быть самостоятельные нервы, не перерождающиеся ни после перерезки задних корешков, ни после перерезки спинного мозга. Такими нервами являются лежащие в задних рогах *рецепторные промежуточные клетки* (Strangzellen) со своими отростками. Эти промежуточные нервы вероятно представляют собой ту *часть воспринимающего раздражения аппарата*, на которую действует стрихнин. Между прочим, раздражения происходят и от кровообращения с его сотрясениями.

Сверхвозбудимость рецепторных промежуточных нервов и незадерживаемое распространение возбуждения через пути, связующие их с двигательными клетками передних рогов, делают понятным то, что при стрихнинном отравлении малейшее возбуждение из *одной* точки спинного мозга может распространиться на большую часть мускулатуры тела. Из этого вытекает вид и способ мышечного действия — это не беспорядочные или фибриллярные подергивания, а коорди-

¹ H. Meyer, Zeitschr. f. rationelle Med., 1846, Bd. 5, S. 257.

² Sherrington, Phil. Transact. Roy. Soc., 1898, vol. 190, p. 160.

³ Fröhlich u. H. H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 79, S. 55.

нированные^{1*} одновременные сокращения целых мышечных групп.

Судя по нашим сведениям о строении спинного мозга, такие координированные двигательные акты могут произойти только через посредство рецепторных нейронов, связанных повсюду между собой бесчисленными коллатеральными и анастомозами. Нормальное или ненормальное возбуждение этих нейронов может распространиться широко или ограничено — в зависимости от имеющихся проторенных путей, а также наличия сродства или сопротивления. Оно передается на соответствующие двигательные нейроны,² которые не имеют связей между собой и не могут передать состояния возбуждения друг другу.

На основе этих анатомических фактов было дано посредством местного нанесения стрихнина на обнаженный спинной мозг лягушки экспериментальное доказательство того, что стрихнин действует на разветвленную рецепторную часть рефлекторной дуги.³ Опыты на изолированном, связанном только с задними ногами препарате головного и спинного мозга жабы еще более определенно подтвердили тот же результат.⁴

Houghton и Muirhead наносили следы стрихнина на узко ограниченную часть спинного мозга лягушки, у которой прекращено кровообращение и циркуляция лимфы. Через несколько секунд можно было видеть следующее: если нанести легкое раздражение на часть кожи, соответствующую отравленному сегменту спинного мозга, получается разгибательная судорога всего организма. Если же раздражать любое другое место кожи, то вызывается только обычное, местно ограниченное рефлекторное движение и даже соответствующие отравленному сегменту моторные аппараты остаются в покое. Начиная с отравленного сегмента, и только с него, разряд распространяется на все тело, захватывая, следовательно, и все неотравленные двигательные клетки передних рогов.

Это может произойти только при помощи повсюду соединенных анастомозами рецепторных клеточных аппаратов. Поэтому надо принять, что место ненормально сильного и нетормозимого разряда находится именно там.

Сверхвозбудимость промежуточных нейронов ведет к ненормально бурным и ненормально распространенным рефлекторным движениям, которые, однако, происходят при сохранении нормальной двигательной координации. Затем стрихнинное действие переходит с рецепторных промежуточных клеток, заложенных в задних столбах, также и на те части рефлекторной дуги, которые лежат в вентральной части спинного мозга. Вследствие этого дальнейшего изменения переход возбуждения с афферентных концевых разветвлений рецепторной системы на двигательные клетки передних рогов, вообще ограниченный и связанный

^{1*} Термин «координированные» сокращения мышц, примененный автором очевидно для противопоставления сокращениям — фибриллярным — вряд ли уместен. Нельзя назвать координированными сокращениями одновременное сокращение антагонистических мышечных групп, так как в основе координации лежит как раз согласованное сокращение одних мышечных групп при одновременном расслаблении других. *

² См. E x n e r, Наброски для объяснения психических явлений (Entwurf zu einer Erklärung der psychischen Erscheinungen), 1894, S. 59.

³ Houghton a. Muirhead, Med. News, 1895.

⁴ Baglioni, Zeitschr. f. allg. Physiol., 1909, Bd. 9, S. 1.

Анастомоз

Рис. 3. Схема

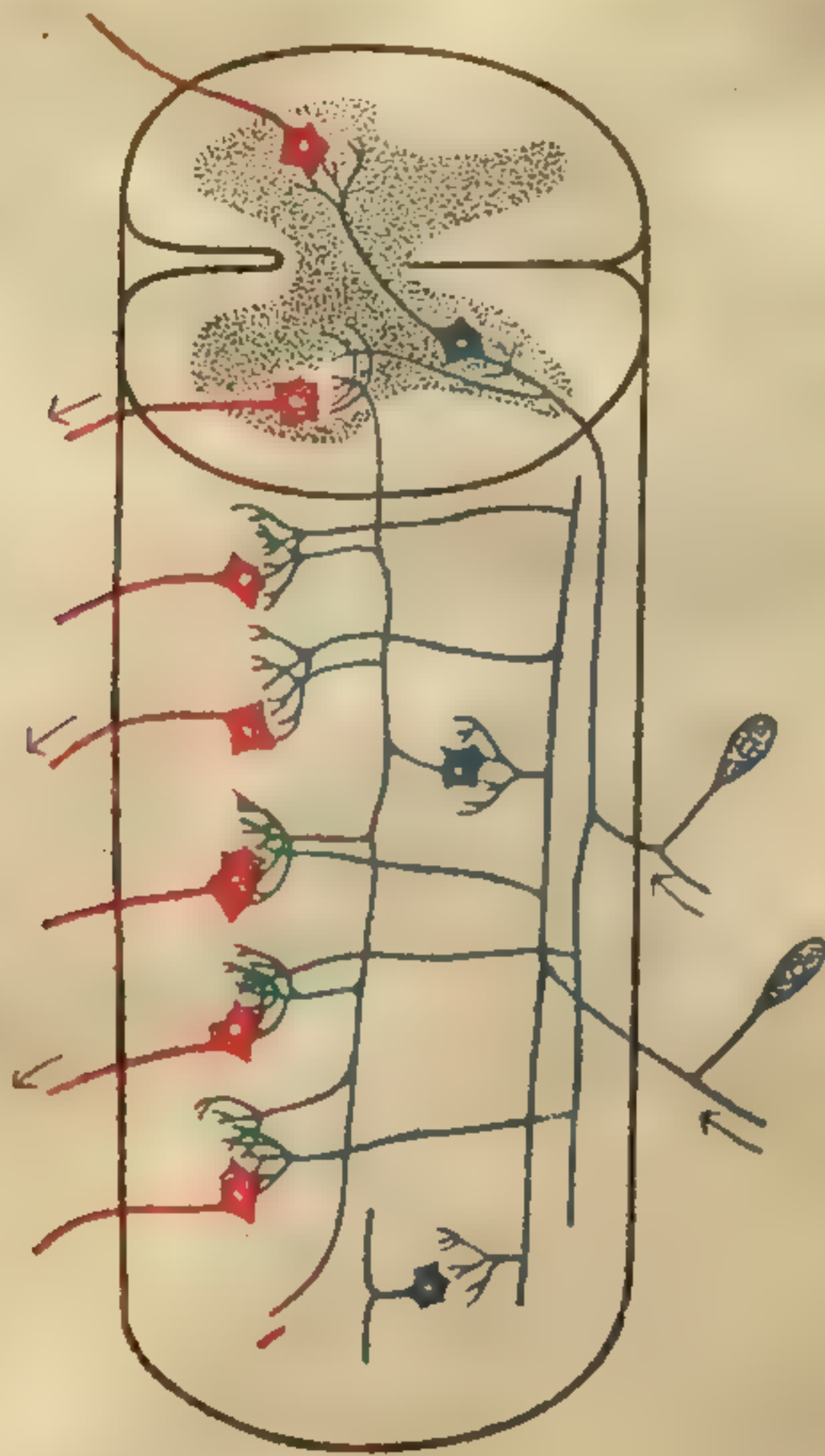


Рис. 2. Схема спинного мозга.

Обозначения синим — рецепторные клетки и пути; красным — двигательные клетки.

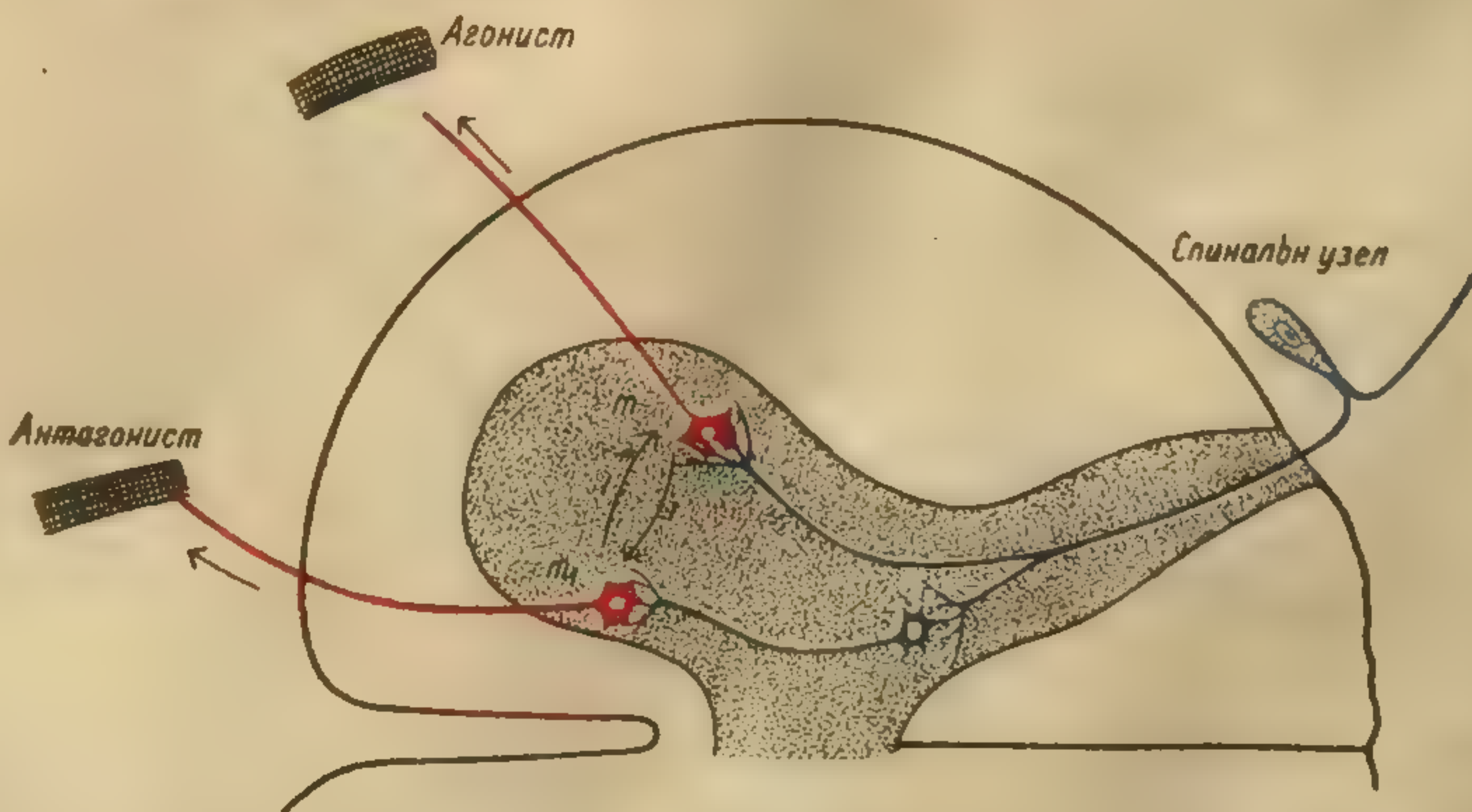


Рис. 3. Схема внутрицентральных торможений в спинном мозгу.

многообразны.
ается. что в
на агонист
роостранение
орого призна
новременной
других случ
Этот взгля
казали, что
мозга наступа
строого огранич
ментов спинной
ременно отра
мозга.² Значит
ательную част
вполне развит
ности.

Когда D u s s
итном чувствител
ней конечности, т
ния и отдельные
тральную сторону
заоних ног, то ра
В этом случае ре
ную клетку на вы
при этом оказыва
этому, раздражен
нечностей, потому
тельную клетку м
возбуждение в отр
лап. Передние же
потому что здесь
ственные двигател

Следовательно
изменены свое
кратковременны
перь наступают
ские мышечные
ские сокращен
и, что нужно о
ограничиваются
к только что р
Для понима
нин снимает де

¹ F r ö h l i c
S. 55; см. подтвер
и de Boer, Arch
² Folia D u s s e r d
gan'a neurobiolog
vo' и соотр. J
'43.

многообразными тормозящими влияниями (рис. 2), настолько облегчается, что вместо правильного распределения потока возбуждения то на агонистов то на антагонистов, теперь имеется равномерное распространение его на все моторные клетки. Это является причиной второго признака: характерного для полного стрихнинного действия одновременного возбуждения в тетанусе агонистов и антагонистов, в других случаях тормозящих друг друга.

Этот взгляд¹ подтверждается и теми исследованиями, которые указали, что при местном отравлении дорзальной стороны спинного мозга наступает только нарушение чувствительности, к тому же строго ограниченное областями, иннервируемыми из отравленных сегментов спинного мозга, а тетанус наступает только тогда, когда одновременно отравляются и вентральные двигательные поля спинного мозга.² Значит, стрихнин поражает как чувствительную, так и двигательную часть рефлекторной дуги в спинном мозгу. Конечно, при вполне развитом действии стрихнина через кровь поражаются обе части.

Когда D u s s e r d e B a r e n n e применял строго местное отравление стрихнином чувствительной стороны спинного мозга лягушки ■ области центров передней конечности, то ■ передних конечностях наблюдались лишь движения стирания и отдельные подергивания. Если затем нанести стрихнин и на моторную вентральную сторону спинного мозга, но только узко-местно, на высоте сегмента задних ног, то раздражение кожи *задней лапы* дает лишь нормальные рефлексы. В этом случае рефлекторное возбуждение пробегает неотравленную чувствительную клетку на высоте нижнего сегмента, а отравления одной двигательной клетки при этом оказывается недостаточно для развития тетануса. В противоположность этому, раздражение кожи *передней лапы* ведет к настоящему тетанусу *задних* конечностей, потому что в этом случае раздражение встречает отравленную чувствительную клетку мозга области передних конечностей и вызывает ненормальное возбуждение в отравленной также клетке передних рогов мозга ■ области задних лап. Передние же конечности и ■ этом случае не приходят ■ состояние тетануса, потому что здесь отравляются только чувствительные элементы, но не соответственные двигательные.

Следовательно нейроны спинного мозга в стрихнинном тетанусе изменены своеобразно, а именно: *во-первых*, вместо нормальных кратковременных и субмаксимальных рефлекторных сокращений теперь наступают только максимальные и длительные, т. е. *тетанические* мышечные сокращения, а *во-вторых*, эти рефлекторно-тетанические сокращения захватывают двигательные аппараты всего тела, и, что нужно особо подчеркнуть, соответствующие антагонисты, а не ограничиваются, как в норме, моторными аппаратами, ближайшими к только что раздраженному чувствительному нейрону.

Для понимания обоих явлений достаточно представить, что стрихнин снимает *действующее* ■ других случаях *торможение* в рецептор-

¹ Fr ö h l i c h u. H. H. M e y e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 79, S. 55; см. подтверждение этому у C u s h n y, Quart. Journ. of exp. Physiol., 1919, и de B o e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 97.

² D u s s e r d e B a r e n n e, Zbl. f. Physiol., 1910, Bd. 24, Nr. 18, а также Folia neurobiologica, 1911, Bd. 5, 6; в противоположность этому см. Mc G u i g a n ' a и соотр., Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1914, v. 5, p. 469; ibid., vol. 8, p. 143.

ной части спинного мозга, особенно в соединительных нейронах с их коллатеральными и с их переходными образованиями к двигательным клеткам спинного мозга.¹

Очень вероятно, что в (рецепторных) клетках имеется торможение, мешающее при возбуждении сразу отдать всю накопленную в них энергию, весь имеющийся заряд. Поэтому в норме они могут работать только с перерывами, периодически, т. е. имеют *рефрактерную* стадию,² в противоположность двигательным клеткам передних рогов, которые в ответ на прямое раздражение разряжаются без перерыва, т. е. тетанически.³ На этом основано то, что в нормальном рефлексе, происходящем при участии чувствительных аппаратов, никогда не вызывается длительный мышечный тетанус, но его можно легко вызвать прямым раздражением моторных ганглиев. Если стрихнином устранено рефрактерное свойство чувствительных аппаратов, то и они начинают давать незаторможенные, длящиеся до истощения, возбуждения и вызывают тетанические сокращения.

Стрихнин снимает торможение и *другого* рода, а именно такое, которое в нормальном состоянии спинного мозга ограничивает *проведение* возбуждения от чувствительного нейрона закономерно проложенными путями к моторной стороне рефлекторной дуги и мешает переходу возбуждения на соседние пути. Последние так многообразно распространены и разветвлены, что в сущности из любой чувствительной точки можно было бы передать возбуждение на все моторные клетки. Однако в норме возбуждение пробегает кратчайшим путем или наиболее привычным путем к наиболее тесно связанным с чувствительными двигательным клеткам, а ко всем другим — лишь с незаметной и недействующей силой.⁴ Иначе происходит при действии стрихнина. На этом основано ненормальное распространение рефлексов.

Наконец при полном стрихнинном отравлении выпадают еще некоторые торможения, нормально управляющие переходом возбуждения на двигательные клетки. Мы знаем из физиологических исследований,⁵ что в норме возбуждение агониста, например сгибательной мышцы, непосредственно связано с торможением его антагониста, например соответствующего разгибателя, и именно поэтому *никогда* нельзя рефлекторно заставить сокращаться одновременно *обе* мышцы. Это можно себе представить так, что между двумя антагонистически координированными двигательными клетками действует всегда готовое взаимное тормозное приспособление, благодаря которому при возбуждении одной клетки *m* (рис. 3) антагонистическая ей *m₁* автоматически тормозится.

¹ A. Fröhlich u. H. H. Meyer, l. c.

² Baglioni, Zeitschr. f. allg. Physiol., 1904, Bd. 4, S. 113.

³ Birge, Dubois' Arch., 1882, S. 481; Baglioni, Zeitschr. f. allg. Physiol., 1909, Bd. X, S. 87.

⁴ Exner, l. c., S. 58, 59.

⁵ Sherrington, Proc. Roy. Soc., vol. 76, p. 285, u. Journ. of Physiol., 1907/08, vol. 36, p. 185.

Это устройство обозначено на схеме двумя стрелками с отрицательным знаком. В норме поступающее из спинального узла возбуждение доходит с действующей силой только до клетки m , а до клетки m_1 достигает лишь незаметный его остаток, потому что путь неподготовлен или, может быть, на этом пути имеются особые препятствия, например включенные клетки, как обозначено на схеме. Таким образом возбуждается только m , а m_1 этим самым тормозится. Под влиянием стрихнина боковой путь к m_1 , — как и все другие соседние пути — растормаживается и пропускает теперь совершенно такой же поток возбуждения, как и путь к m . Обе клетки — m и m_1 — получают теперь одинаково сильное возбуждение, их взаимное внутрицентральное торможение уравнивается, и в сокращение приходят как агонисты, так и антагонисты.

Такое представление с соответствующим изменением терминологии годится и при принятии теории резонанса,¹ согласно которой в ответ на раздражение вместо *одного* определенного *тона-возбудителя* звучат все возможные на клавиатуре спинного мозга тона возбудителей и приводят в движение все мышцы.

Как особый случай выпадения торможения под влиянием стрихнина надо толковать явления, называемые «обращением рефлекса»; у стрихнинизированного животного некоторые чувствительные раздражения, ведущие обычно к торможению рефлекса, вызывают его возбуждение. Нормально п. depressor не только усиливает возбуждение центров вазодилататоров, но одновременно, вследствие внутрицентрального торможения, ослабляет тонус центров сосудосуживателей.² То и другое вместе вызывает падение кровяного давления при раздражении депрессора. При стрихнинном отравлении, правда, сохраняется действие на центры сосудорасширителей, но отсутствует торможение центров сосудосуживателей, которые теперь также возбуждаются раздражением депрессора, а так как они имеют перевес над дилататорами, давление крови повышается. Совершенно такое же «обращение рефлекса» стрихнином наблюдается на дыхательном центре.³ Центры вдоха и выдоха так соединены между собой для дыхательного рефлекса, что возбуждение одного, например при раздувании легких, всегда ведет к торможению другого. Соответственно этому у нормального кролика сильное чувствительное раздражение окончаний тройничного нерва в слизистой носа, например парами аммиака, всегда вызывает экспираторную остановку дыхания, потому что при таком раздражении не только возбуждаются центры выдоха, но и тормозятся центры вдоха. У стрихнинизированного животного то же самое раздражение вызывает инспираторный эффект, потому что при этом отпадает интрацентральное торможение и перевес берут дыхательные мышцы. Эти случаи полностью соответствуют описанному Sherrington'ом⁴ нарушению правильной координации спинномозговых рефлексов при стрихнинном отравлении. Для объяснения его, однако, излишне допущение самого по себе малопонятного «обращения рефлекса». Достаточно вышеприведенного простого понимания этого явления как результата выпадения физиологических торможений.⁵

¹ P. Weiss, Klin. Woch., 1929; Ergebn. Biol., 1928 и Pflüg. Arch., 1931, Bd. 226.

² Bayliss, Proc. Roy. Soc., vol. 80, p. 339 и Journ. of Physiol., 1908, vol. 37, p. 264; а также L. Asher, Zeitschr. f. Biol., 1908, Bd. 52, S. 298.

³ Seemann, Zeitschr. f. Biol., Bd. 54, S. 153.

⁴ Sherrington, The integrative action of the nervous system, 1906, p. 106.

⁵ A. Fröhlich u. H. Meyer, l. c., 1915; о том же A. R. Cushny, Quarterly Journ. of exp. Physiol., 1919, vol. 12, p. 153.

Это схематически простое представление об интрацентральном взаимном торможении возбуждения в спинном мозгу не объясняет меняющегося распределения мышечного тонуса мускулатуры членов тела. Оно находится под статическим влиянием лабиринта (resp. положения головы в пространстве), и при расслаблении (уменьшении напряжения) одной из антагонистических мышц происходит укорочение (увеличение напряжения) другой без динамических центростремительных раздражений. Надо заметить, что эти «рефлексы положения» никогда не подвергаются «обращению» под влиянием стрихнина.¹

В норме возбуждение афферентного нейрона переходит только на двигательные нейроны, сочетанные с ним физиологическим проторением пути, а на пути к многочисленным другим двигательным нейронам встречает тормозное сопротивление, так что возбуждение на этом непроторенном пути обычно остается безрезультатным и проявляет свое действие только при необычно сильных раздражениях. Стрихнин устраняет торможение на этих побочных путях и на их переходах к двигательным клеткам, вследствие чего возбуждение рецепторных клеток распространяется одновременно во все стороны. Таким образом сущность действия стрихнина состоит в снятии всех имеющихся тормозов в нейронах рефлекторного аппарата.

Приведенное нами объяснение явления, ошибочно принимаемого за обращение рефлекса как простого следствия выпадения внутрицентральных торможений, т. е. как ненормального облегчения распространения центростремительных возбуждений при стрихнинном отравлении, получает экспериментальное подтверждение в приведенном Frédéric Bremer² доказательстве наличия повышенной общей проводимости («conductibilité générale»), т. е. способности стрихнина облегчать передачу протекающих в центрах возбуждений.

L. Travell и H. Gold³ объясняют стрихнинный паралич дыхательного центра «повышенной истощаемостью» возбужденных стрихнином центров.⁴

Для терапии стрихнинного отравления решающее значение имеет восстановление нормального торможения⁵ при помощи антагонистического действия наркотических противоядий.

Действие стрихнина на рефлекторную возбудимость одинаково у всех позвоночных, только у высших животных сильнее выступают рефлексы головного мозга, в особенности обусловленные восприятием раздражений, поступающих через высшие органы чувств.

Чувствительность млекопитающих и человека, с дифференцированными пирамидными путями в спинном мозгу, гораздо больше, чем у лягушки. Собаки, кошки, кролики убиваются уже дозами в 0,35—0,6 мг⁶ на 1 кг, в то время как смер-

¹ R. Magnus, Körperstellung, Berlin 1924, S. 661.

² F. Bremer, Comptes rendus Soc. Biol. (Soc. Belge), 1934, vol. 115.

³ J. Travell a. H. Gold, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1935, vol. 53, C. Jacoby, D. med. Welt., 1934, Nr. 10, с литературой; C. H. Forster, The Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1934, vol. 51; сходные наблюдения на собаках после внутривенной инъекции кодеина.

⁴ Ph. Ellinger u. H. Seeger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, Bd. 174.

⁵ Sherrington, Journ. of Physiol., 1907, vol. 36, p. 203.

⁶ Schwartz, Unit. States Department of Agriculture, Bulletin Nr. 1023.

тельная доза для лягушки не меньше чем 2 мг на 1 кг. Возраст животного также имеет значение. Крысы и мыши обнаруживают весьма различную чувствительность; крысы, вообще, очень выносливы к стрихнину; птицы менее чувствительны, чем большинство позвоночных.¹

Если кролику впрыснуть действующую дозу стрихнина, то быстро наступает своеобразное *беспокойство* животного. Оно наводит уши, поднимает голову, вздрагивает при каждом прикосновении или стуке, пока, наконец, от какого-нибудь раздражения не наступает сразу *тетанус*; тогда задние ноги зачленяются в вытянутом положении, а туловище — в *opisthotonus*'е. Приступы могут тянуться минутами. При этом ощущается тоническое мышечное дрожание.²

При длительном тетанусе наступают все признаки *удушения*, так как дыхательные мышцы участвуют в общем тетанусе, но все же животные редко гибнут при приступе тетануса. После более или менее многочисленных приступов быстро наступает *состояние паралича*, в котором рефлекторная возбудимость все больше и больше падает, кровяное давление становится очень низким, и дыхание постепенно ослабевает, пока не угаснет совсем.

Наряду с характерным действием на рефлекторные аппараты спинного мозга стрихнин оказывает на высших животных еще и возбуждающее действие на соответствующие центры *продолговатого мозга и большого мозга*. Так, рефлексы лабиринта после очень малых доз стрихнина усилены.³ Во время стрихнинных судорог *кровяное давление* повышается, пульс замедляется, причем это наблюдается и при хорошем искусственном дыхании животных, когда исключено удушье. Если даже судороги подавлены кураре, наступает периодически повторяющееся повышение кровяного давления с замедлением пульса⁴ в результате повышенной возбудимости сосудодвигательных центров и центра *n. vagi*. Точно так же возбужден и *дыхательный центр*. Сильно пониженная угнетающими ядами (морфий) возбудимость дыхательного центра повышается под воздействием стрихнина, даже в таких дозах, которые еще не вызывают судорог.⁵

Терапевтически важно *усиление и обострение стрихнином деятельности органов чувств*. Чувства осязания,⁶ обоняния⁷ и вкуса⁸ обостряются и утончаются, повышается возбудимость зрительного органа,⁹ улучшается способность различать краски, интенсивность

¹ Falck, Zbl. f. d. med. Wissenschaften, 1899, Nr. 29.

² О токах действия в мышце при стрихнинном тетанусе см. Fahrénkamp, Zeitschrift f. Biol., 1912, Bd. 59, S. 426.

³ R. Magnus — см. выше.

⁴ S. Mayer, Ber. d. Kais. Akad. d. Wiss. in Wien, 1872, Bd. 64, II. Abt., S. 657.

⁵ Biberfeld, Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol., 1904, Bd. 103, S. 266.

⁶ Lichtenfels, Sitzungsberichte d. Wien. Akad. d. Wiss., 1851, Bd. 6, S. 338.

⁷ B. Fröhlich, ibid. 1851, Bd. 6, S. 322.

⁸ Filehne, Pflüg. Arch., 1901, Bd. 83, S. 369; там же литература.

⁹ A. v. Hippel, О действии стрихнина на нормальный и больной глаз, Berlin, 1873; Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1894, Bd. 33; наоборот: Schlagintweit, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 95, S. 104 (S. 185).

освещения; поле зрения расширяется. В глазу повышение возбудимости развивается в *сетчатке*, которую надо рассматривать как выдвинутую часть мозга. Таким образом при обострении чувственных восприятий после введения стрихнина точка приложения яда везде лежит в чувствительных центрах, следовательно обострение ощущений, идущих из органов чувств, аналогично повышению возбудимости чувствительных аппаратов в спинном мозгу.

Этим еще не исчерпывается действие стрихнина. Млекопитающие и лягушки, как уже было указано, умирают в *параличе*, следующем за судорогами; этот паралич неоднократно объясняли истощением нервной системы судорогами. В действительности, попутно с повышенной возбудимостью рефлекторных аппаратов, развивается и повышенная *истощаемость*. Последняя связана с незаторможенностью взрывного процесса, т. е. расхода энергии в рецепторных аппаратах, которые уже не имеют времени для обычного отдыха и восстановления израсходованного вещества.

Истощаемость спинного мозга судорогами никак не может, однако, объяснить быстрого паралича, в который лягушки немедленно впадают от больших доз стрихнина; также не объясняет она и того, почему млекопитающие уже через несколько приступов гибнут от паралича дыхания и сосудов. Это скорее результаты второго, *парализующего* действия стрихнина, выступающего все сильнее наряду с тетанизирующим по мере увеличения дозы яда.¹

В таких случаях после кратковременного тетануса сейчас же наступает общий паралич. Лягушки, которые могут оправиться после паралича, впадают после его окончания в новый долго длящийся тетанус. Паралич центральной нервной системы не связан с вызываемым большими дозами стрихнина параличом сердца.²

Истинная причина смерти после больших доз стрихнина — это центральный паралич.³

В крови стрихнин тормозит захватывание кислорода эритроцитами.⁴

Поразительно то явление, что, при резчайшем повышении рефлекторной возбудимости на тактильные раздражения кожи, химические раздражения ее (смачивание кожи уксусной кислотой), как и другие «болевые раздражения» (разрезы), не действуют. В особенности оказывается недействительным у отравленной стрихнином лягушки раздражение внутренностей, ведущее у нормального животного к защитным движениям;⁵ факт этот требует еще дальнейшего выяснения.

Возможно, что целительное действие стрихнина при болезненно повышенной потребности в мочеиспускании (enuresis, pollakisuria), при некоторых мучитель-

¹ Poulsso n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1890, Bd. 26, S. 22.

² Igersheimer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1906, Bd. 54, S. 73; C. Jacoby, ibid; 1907, Bd. 57, S. 399; Heubner u. Loewe, ibid., 1913, Bd. 71, S. 174.

³ Poulsso n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1890, Bd. 26, S. 22.

⁴ G. Harley, Lancet, 1855, Nr 23/24, цит. по H. Kionka, Arch. intern. de Pharm. et de Thér., 1898, v. 5.

⁵ См. Torata Sano, Pflüg. Arch., 1908, Bd. 124, S. 369.

ных заболеваниях желудка (рвота, судорога привратника) и т. д. основано на этом ослаблении висцеральных болевых рефлексов.¹

Стрихнин с легкостью всасывается с самых различных мест его применения, даже с похожей на слизистую оболочку кожи лягушки. Он быстро появляется в моче, но затем выделение его спадает до небольшой величины и держится на том же уровне еще несколько дней. В то же время стрихнин быстро покидает кровяное русло и связывается и разрушается в печени, а отчасти и в других органах. Общее выведение мочой не превышает 20% введенного количества.²

Поводом к *отравлению стрихнином у человека* обычно является ошибка или лекарственное отравление вследствие превышения допустимой дозы. Предвестниками отравления являются тянущее чувство и тугоподвижность отдельных мышц, повышенная чувствительность к чувственным впечатлениям, беспокойство и дрожь. После больших доз (выше 0,03) наступает повышенная рефлекторная возбудимость, мучительное чувство страха и наконец, в ответ на небольшое раздражение, появляются приступы общих тетанических судорог. Приступы могут длиться от нескольких секунд до двух минут, дыхание останавливается, и смерть от удушения может наступить во время приступа. В паузах между приступами сознание сохранено, во время приступа оно затемнено вследствие удушения. После трех-четырех тяжелых приступов обычно наступает смерть от истощения нервной системы.³ Средняя смертельная доза взрослого человека — 0,1—0,12 г.

При *лечении стрихнинного отравления* первая задача — предотвратить и ослабить опасные для жизни судороги. Стрихнинной судороге можно воспрепятствовать только или успокоив центры наркотическими веществами или преградив путь моторным импульсам к скелетным мышцам с помощью кураре. Более целесообразным при стрихнинном отравлении являлось бы кураризирование, потому что и сам стрихнин обладает центрально парализующим свойством, а наркотические вещества могут усилить это парализующее действие;⁴ но фактически едва ли можно пользоваться кураре прежде всего из-за чрезвычайной трудности его применения.

Если судороги еще не начались, надо дать *хлоралгидрат*, а если под рукой нет ничего другого — алкоголь per os или в клизме. Всякий шум, сквозняк и другие тому подобные раздражения следует устранить, наконец надо при помощи апоморфина (подкожно) или промывания желудка удалить из желудка еще не всосавшиеся остатки яда. Если судороги уже начались, необходимо сейчас же применить

¹ R. H i f f, D. mediz. Woch., 1929, Nr. 31.

² W e i s s a. H a t c h e r, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1922, vol. 19, p. 419; R o t h b e r g e r u. W i n t e r b e r g, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1905, Bd. 1, S. 312; H a t c h e r a. E g g l e s t o n, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1917, vol. 9, p. 359.

³ D e n y s, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1886, Bd. 20, S. 306.

⁴ По S h a k l e e u. M e l t z e r'y Berl. kl. Woch., 1910, Nr. 39, собака переносит свыше удвоенной внутривенной смертельной дозы стрихнина, если судороги подавлены кураре, а достаточный подвоз воздуха в легкие обеспечивается длительной интратрахеальной инсуффляцией.

хлороформный или эфирный наркоз и после прекращения судорог очистить желудок промыванием его. После прекращения наркоза дают хлоралгидрат в виде клизмы и вызывают диурез, чтобы вывести стрихнин во время хлоралового сна.

В опыте на животном удастся подавить судороги искусственным дыханием¹ и спасти животное, получившее смертельную в обычных условиях дозу. При этом имеет, может быть, некоторое значение механический момент мышечных движений,² а может быть и уменьшение в крови углекислоты, необходимой для возбуждения центров.³ Вдыхание кислорода также ослабляет судороги, но в гораздо меньшей степени, чем искусственное дыхание.⁴

При стрихнинном отравлении, как при многих других отравлениях через желудок, животный уголь — *carbo medicinalis*⁵ — является прекрасным средством для того, чтобы задержать в желудочно-кишечном канале еще невсосавшиеся остатки яда и сделать всасывание их лишь очень постепенным. Животный уголь связывает путем адсорбции многие алкалоиды, в особенности же стрихнин.⁶ Безвредность адсорбированного углем стрихнина была доказана уже в 1830 г. опытом, произведенным на себе одним аптекарем, который принял 1 г стрихнина с 15 г угольного порошка и остался совершенно здоров.⁷ Поэтому после того как острая опасность устранена этими мерами, надо дать уголь (около трех столовых ложек *carbonis medicinal. puriss. Merck'a*, * или несколько таблеток советского препарата карболена, * размешанных в горькой воде).

Из терапевтических показаний к назначению стрихнина многократно рекомендовалось применение его при моторных параличах. Он благоприятствует восстановлению двигательных функций, но только в тех случаях, где паралич неполный. Хорошие результаты получались также при параличах сфинктеров и энурезе.⁸

Кроме того, якобы наблюдалось улучшение зрения от инъекций при некоторых амблиопиях и амаврозах дозы *Strychnini nitrici* до 0,005! г pro dosi и 0,01! — pro die (* по ФVII высшие приемы 0,003 pro dosi и 0,01 pro die) в виде подкожного впрыскивания. Описаны также случаи улучшения и слуха.⁹

¹ W. Leube, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1867, S. 29.

² Giesu. Meltzer, Amer. Journ. of Physiol., 1903, vol. 2, p. 1. Shakerlee u. Meltzer, Berl. kl. Woch., 1910, S. 1776.

³ Wieland u. Mayer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 95, S. 5.

⁴ Osterwald, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44, S. 451.

⁵ «Животный уголь» называется так потому, что раньше готовился из частей организма животных (кровь, кости); теперь он добывается в еще более деятельной форме из других органических веществ (отходы сульфита и т. д.). Существует много пригодных препаратов, например эйкарбон, адсорган, санасорбен.

⁶ Wiechowski, Fortschr. d. Mediz., 1910, S. 400, u. Verhandlungen des Kongresses f. inn. Mediz., 1914; Adler, Wien. kl. Woch., 1912, Nr. 25, S. 788; Starkenstein, Münch. med. Woch., 1915, Nr. 1.

⁷ Lichtwitz, Verh. des Kongresses f. inn. Medizin. 1914.

⁸ Naunyn, Über subcutane Strychnineinspritzungen (о подкожном впрыскивании стрихнина), Ges. Abhandlungen, 1909, Bd. 2, S. 790.

⁹ По Н. Lion, D. med. Woch., 1922, № 8, стрихнин при этом действует на n. acusticus периферически.

Более
отравлен
трально
удержива
допустить
ский эфф
позже, но
Действ
(по ФVII
Strychni —
ная 3,0) пр
Применяют
вкуса, при
буждения н
шения тону
Так как
аппарат ки
шечника, то
перед други
содержат кол
алкалоидов 2
до более отда
Бруцин, с
роотно, явля
гически дейст
менах Strychn
микротоксино
Из других
но его действи
центронервн
будимость и у
Стрихнин —
отграничено. Г
встречающиеся
золь. Однако го
при обмене вещ
или трупных а
нава животных
1 Rautenfe
Bd. 223, S. 8
2 O замедлении
Arch. int. de
Journ. of Ph
Sp. Jul. Taf
Wieland u
Arch. f. exp. Path.
и п
and Steinsch
Arch. f. exp. Path.

Более верно обосновано применение стрихнина как *противоядия при отравлениях наркотиками*, особенно хлоралгидратом, спиртом, центрально парализующим змеиным ядом и т. п. Так как стрихнин долго удерживается в печени и только постепенно¹ выводится мочой, можно допустить накопление в организме суточных доз. Поэтому терапевтический эффект курса лечения стрихнином часто проявляется только позже, но может получиться и кумулятивное отравляющее действие.

Действие *extractum Strychni* (0,01—0,05!) *pro dosi* до 0,1! *pro die* (по ФVII высшая однократная доза 0,03 и суточная 0,1) и *tinctura Strychni* — 0,5—1,0 (по ФVII высшая однократная доза 1,0 и суточная 3,0) при атонии желудочно-кишечного канала не всегда надежно. Применяются эти средства главным образом как вещества горького вкуса, причем действие их, может быть, зависит от доказанного возбуждения нервных центров, заложенных в кишечной стенке, и повышения тонуса последней.

Так как при этом дело идет о местном действии стрихнина на аппарат кишечной стенки, в том числе и более низких отрезков кишечника, то может быть этим и объясняется преимущество экстракта перед другими формами стрихнина. Растительные экстракты, вообще, содержат коллоидные примеси, значительно замедляющие всасывание алкалоидов² (* и следовательно способствуют прохождению стрихнина до более отдаленных отделов кишечника *).

Бруцин, сопровождающий стрихнин в семенах *Strychnos* и, вероятно, являющийся его диметоксильным производным,³ физиологически действует подобно стрихнину. Третий, встречающийся в семенах *Strychnos* алкалоид, *вомицин*, обладает почти исключительно пикротоксиноподобным действием.⁴

Из других повышающих рефлексы средств надо упомянуть *кофеин*, но его действие значительно слабее. Добытый из животного мозга яд «центронервин» повышает, по *Steinach*'у,⁵ рефлекторную возбудимость и ускоряет течение рефлекса.

Стрихнин — типичный *алкалоид*. Понятие алкалоида не вполне ограничено. Под *алкалоидами* понимают азотсодержащие вещества, встречающиеся в растительном царстве и образующие с кислотами соли. Однако говорят также об алкалоидных веществах, образующихся при обмене веществ у животных. Кроме того названием алкалоидов или трупных алкалоидов обозначают также основные продукты распада животных тканей, так называемые *птомаины*.

¹ *Rautenfeld*, Dissert., Dorpat, 1884; *Plugge*, Arch. d. Pharm. 1885, Bd. 223, S. 833.

² О замедлении всасывания из желудка и кишок коллоидами см. *Tarpeiner*, Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thér., 1902, vol. 10, p. 67, и *Hatcher*, Amer. Journ. of Pharmacy, 1902, vol. 74, p. 283.

³ *Sp. Jul. Tafel*, Liebigs Annalen, 1898, Bd. 304, S. 26.

⁴ *Wieland u. Örtel*, Liebigs Ann., 1929, Bd. 469; *Ruickholdt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 149. Найдены еще три основания; это: α - и β -колубрин и псевдострихнин; см. *K. Warnat*, Helvet. Chim. Acta, 1931, vol. 14.

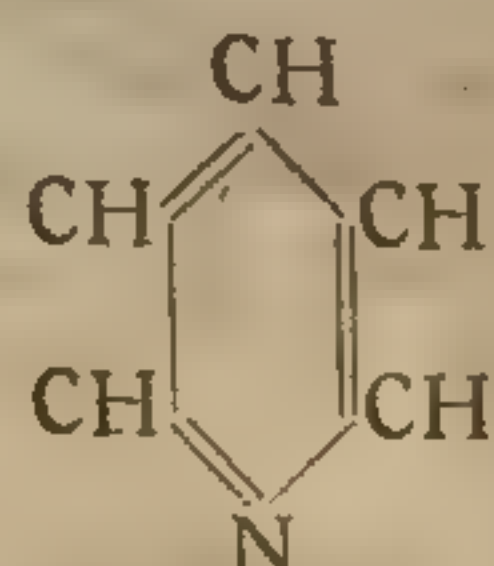
⁵ *Steinach*, Wien. Akad. d. Wiss. Anzeiger, 1929, Nr. 17; *L. Haberland*, Pflüg. Arch., 1929/30, Bd. 223/224.

Алкалоиды встречаются во всех частях растений, где содержание их колеблется в зависимости от времени года. Иногда, как, например, для хинных деревьев, подходящей культурой можно повысить содержание алкалоида. Определенные алкалоиды характерны для определенных растений или семейств растений; редко можно встретить один и тот же алкалоид в разных семействах.

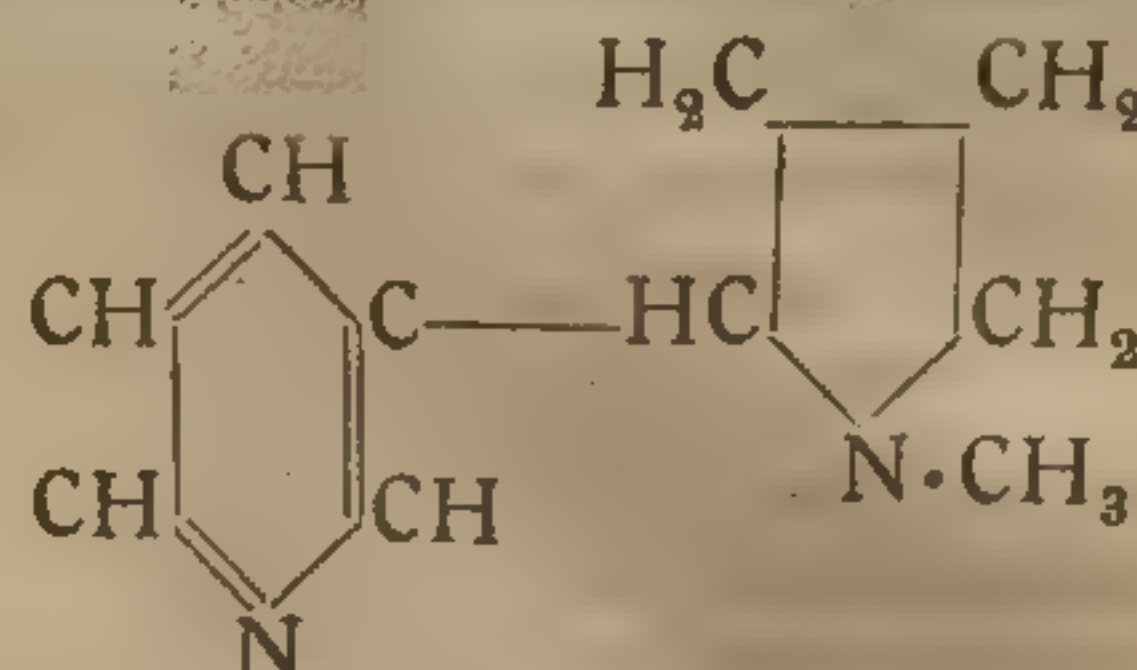
Какое значение имеет для растения образование в нем алкалоида — не исследовано. Некоторые из алкалоидов тормозят или усиливают действие определенных ферментов.¹

Химически алкалоиды являются, по большей части, третичными основаниями, в основу строения которых заложены или состоящие из углерода и азота кольцевые системы или алифатическое ядро.^{2*}

Гетероциклические кольцевые системы, которые должны рассматриваться как основное ядро алкалоидов, чрезвычайно многочисленны, и некоторые, наиболее сложные из них, еще далеко не до конца изучены. Относительно просто вывести формулу кониина, пиперина и ареколина, исходя из пиридинового кольца, или же никотина из комбинарованного кольца пиридина и пирролидина.

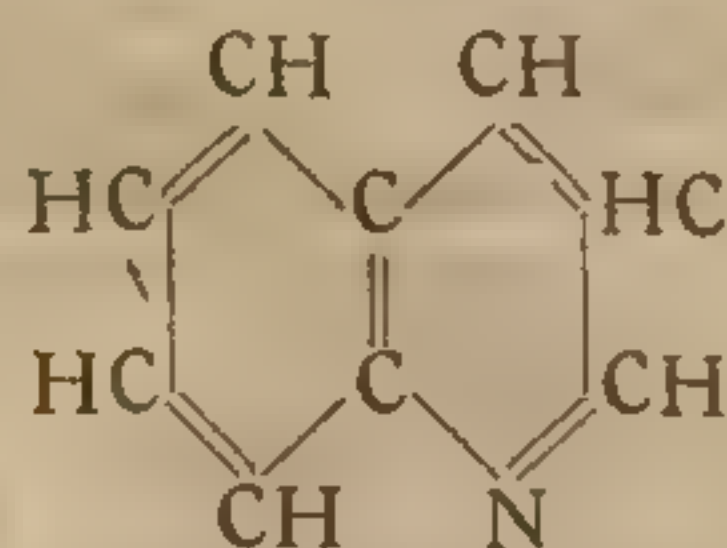


Пиридин

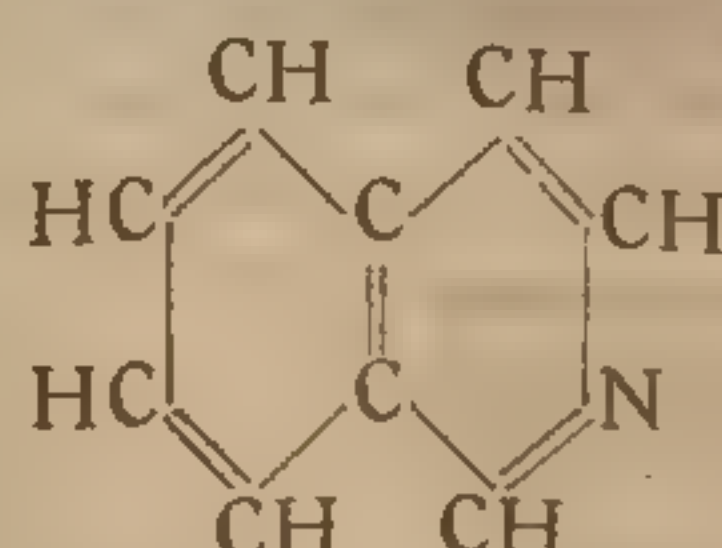


Комбинированное кольцо пиридина и пирролидина

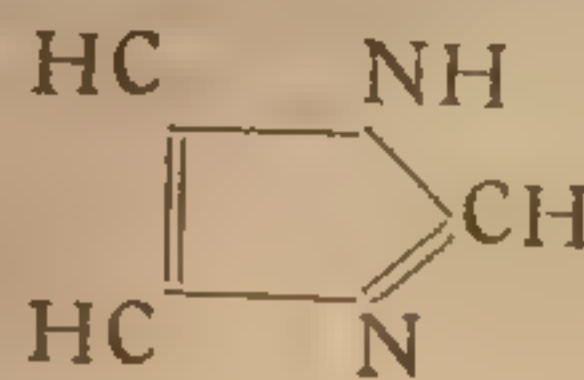
Лежащий в основе атропина и кокаина тропин представляет собой конденсированное кольцо пиперидина — пирролидина. Алкалоиды хинной корки, стрихнин и бруцин содержат хинолиновое кольцо, обогащенное присоединением боковых цепей; алкалоиды опия в основе своего кольцевого строения содержат кольцо изохинолина, пилокарпин — имидазола (см. формулы в соответствующих отделах).



Кольцо хинолина



Кольцо изохинолина



Кольцо имидазола

Соли алкалоидов, в отличие от свободных оснований, в большинстве случаев хорошо растворимы в воде. Алкоголь также растворяет боль-

¹ Литература у Laqueur, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1906, Bd. 55; Loewi u. Engelhardt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 150.

^{2*} Более общим и, пожалуй, более точным является определение, согласно которому под названием алкалоидов в настоящее время объединяют все растительные и животные азотсодержащие органические вещества основного характера, которые не являются непосредственными продуктами гидролитического расщепления белковых тел.*

шинство из них. В противоположность этому, соли большинства алкалоидов нерастворимы в бензоле, эфире, хлороформе, амиловом спирте и маслах, в то время как свободные *алкалоиды*, вытесненные из водных растворов их солей аммиаком или другими сильными щелочами, более или менее хорошо переходят в эти растворители при *взбалтывании* с ними. На этом основан способ *Stas—Otto*¹ для выделения алкалоидов.²

С дубильной, фосфорномолибденовой, фосфорновольфрамовой и пикриновой кислотами, а также с хлорной платиной и хлорным золотом большинство алкалоидов вступает в плохо растворимые двойные соединения, равно как с хлоридами и иодидами ртути, висмута и цинка. Ввиду этого данными реактивами можно пользоваться для доказательства наличия алкалоидов.

Качественное химическое определение основано в большинстве случаев на получении цветных реакций, различных для отдельных растительных оснований, но эти реакции хорошо получаются только в относительно чистых растворах. Во многих случаях, как, например, для стрихнина, физиологическая реакция при помощи опыта на лягушке оказывается гораздо чувствительнее, чем химическое определение.

Другие центрально возбуждающие средства

Стрихнин — типичный *рефлекторно-судорожный* яд. Однако существуют и другие состояния токсического возбуждения центральной нервной системы, при которых дело доходит до судорог, не вызываемых чувствительными раздражениями, следовательно не являющихся рефлексами в обычном смысле. Такие судороги отличаются от стрихнинных еще и тем, что они происходят одновременно *не во всех мышцах*, а только в определенных *группах мышц*. В противоположность стрихнинной судороге при действии других *судорожных ядов* сохраняется физиологическое торможение, т. е. чередование деятельности антагонистов, так что наступают вынужденные движения, соответствующие координированным нормальным движениям. Для таких *клонических судорог* характерно их видимо самопроизвольное проявление, вызываемое суммированным действием внутренних раздражений. Подобно приступам эпилепсии, они временно затухают после короткого судорожного состояния, благодаря чему получается периодический тип — *эпилептиформный характер судорог*.

В противоположность тоническим судорогам, исходящим из спинного мозга, эпилептиформные судороги исходят из *центров, лежащих выше*, управляющих и в норме подобными комбинациями движений. Эти высшие центры лежат у различных видов животных в различных частях центральной нервной системы.

У высших животных надо искать *точку воздействия* яда при токсических судорогах эпилептиформного характера преимущественно

¹ Liebigs Annalen, 1852—1856.

² О выделении и очистке см. Wolfenstein, die Pflanzenalkaloide (Растворительные алкалоиды), Berlin 1922.

в коре головного мозга. Но это ни в коем случае не исключает того, что соответствующие яды одновременно могут действовать и на подкорковые центры.

Например, относительно типического судорожного яда — *пикротоксина* — нам известно, что он, кроме главного места своего воздействия — выше спинного мозга — оказывает рефлекторно судорожное действие и на центры спинного мозга.¹ С другой стороны, существуют судорожные яды с очень узко ограниченной областью их воздействия. В качестве примера можно привести эфиры морфингликолевой кислоты, бурное судорожное действие которых, как это показали опыты с систематической перерезкой мозга у кролика, проявляется лишь в определенных центрах мозгового ствола, в то время как большой мозг, мозжечок, продолговатый мозг и спинной мозг не участвуют в вызывании судорог.²

Таким образом часто можно точно установить место действия центрального возбуждения.³

Среди многочисленных ядов, вызывающих *эпилептиформные* судороги, надо особенно выделить *камфору*. Судороги, вызываемые большими дозами камфоры у теплокровных, клонические подергивания членов, тризм и судороги мимических мышц исходят из коры большого мозга.⁴ Клонические судороги типичны по своему периодическому характеру, а также по сравнительной безопасности их для жизни; за ними редко следует паралич. Терапевтическое значение центрального действия камфоры основано на том, что уже дозы, меньшие, чем вызывающие судороги, возбуждают жизненно-важные функции большого и продолговатого мозга. Действие, совершенно подобное в этом отношении камфоре, оказывают и другие судорожные яды, как, например, уже упоминавшиеся *пикротоксин*, *корианмиртин* из *Coriaria myrtifolia*⁵ и затем ряд синтетически полученных и терапевтически применяющихся средств: *корамин* (пиридинкарбонитроксиловый диэтиламин $C_5H_4NCO-N(C_2H_5)_2$); *кардиазол* (пентаметилентетразол $(CH_2)_5CN_4$ и *гексетон* (метилизопропилциклогексенон $CH_3C_3H_7C_6H_8O$).

Возбуждение судорожных центров встречается и в других случаях как *токсическое побочное действие* ряда других часто употребляемых средств, например при кокаиновых, атропиновых, сантониновых отравлениях.

Здесь надо подчеркнуть, что такое же возбуждение или повышение возбудимости, какое при высоких степенях отравления проявляется на судорожных центрах мозга, затрагивает и психическую сферу большого мозга — центры сознательных восприятий и произвольных движений. Начальные стадии такого действия могут быть использованы терапевтически, чтобы *повысить функции большого мозга*, когда они угнетены, что бывает при параличах. Что, действи-

¹ Luchsinger, Pflüg. Arch., 1878, Bd. 16, S. 532; Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1892, Bd. 30, S. 21.

² Barnes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1901, Bd. 46, S. 68.

³ Ср. определение места действия апоморфина у Amsler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1823, Bd. 97, S. 1.

⁴ Morita, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 78, S. 208 u. 218.

⁵ Köppen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1892, Bd. 29, S. 327; Gottlieb, ibid., 1892, Bd. 30, S. 21.

тельно, такими ядами можно достичь повышения возбудимости корковых центров, уже показано при объяснении действия стрихнина на центральное восприятие (перцепцию) чувственных раздражений. Аналогично этому и действие возбуждающих ядов может вызвать усиление функции других центров, состояние возбуждения которых обуславливает сознание.

Яснее всего говорит за непосредственное возбуждение функций мозга возможность бороться с состояниями паралича большого мозга с помощью возбуждающих ядов. В опыте на животных можно показать, что удастся прервать или снять состояние наркоза большого мозга (хлоралгидратный, паральдегидный или алкогольный наркоз) возбуждающими ядами даже тогда, когда сознательные процессы, произвольные движения и чувствительность к боли уже совсем угасли, и большинство рефлексов, в том числе и роговичный, очень сильно ослабели.¹

Показанием к применению этих возбуждающих центральную нервную систему веществ является состояние острой слабости, характеризующееся падением деятельности жизненно важных функций дыхательных и сосудодвигательных центров.

Значение камфоры, кофеина, эфиллина и других противоколлапсных средств — корамина, кардиазола, гексетона — в первую очередь сводится к их влиянию на дыхание и кровообращение, а потому будет обсуждаться при разборе фармакологического воздействия на эти функции. При этом, однако, проявляется и повышение функции коры большого мозга до тех пор, пока вообще возможно противодействие параличу центральной нервной системы; что кора является местом воздействия камфоры, доказывается тем, что у кроликов, лишенных большого мозга, отсутствуют камфорные судороги, как и противодействие хлораловому наркозу;² кардиазолом же, а может быть также корамином и гексетоном,³ можно разбудить и «таламическое кролика». Следовательно эти яды действуют и на мозговой ствол.

Заслуживает большого внимания и важно для психиатрии наблюдение, что у ступорозных душевнобольных можно вместе с очень сильным возбуждением дыхательного центра вызвать преходящее бодрое состояние с умственной ясностью и разрешение кататонии; это удастся при вдыхании кислорода с прибавкой 10% CO₂ и с медленным повышением содержания ее до 40% (ср. влияние CO₂ на дыхание).⁴

¹ Кофеин при алкогольном наркозе: B i n z, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1878, Bd. 9, S. 31; A i r i l a, Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thér., 1913, vol. 23, p. 453; кокаин-хлоралгидрат: M o s s o, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1887, Bd. 23, S. 205; пикротоксин-паральдегид: S c h m i e d e b e r g, Grundriss d. Pharmakologie, Leipzig 1913, 7-te Auflag., S. 301; K ö p p e n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 29, S. 327; опыт на стр. 343. Камфора-паральдегид: G o t t l i e b, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1892, Bd. 30, S. 21; опыт на стр. 39.

² M o r i t a, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 78, S. 218.

³ R. S c h o e n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 113; W. B l u m e, ibid., 1926, Bd. 116; о том же F r. M ö r l, Med. Kl., 1931, Nr. 25 (корамин при параличе дыхания).

⁴ L o e v e n h a r t, L o r e n z a. W a t e s, Journ. Amer. med. Assoc. 1929, vol. 92. Коллоидная теория, основанная на коагуляционной теории наркоза

Возбуждение функций коры большого мозга играет роль не только при терапевтическом применении этих веществ, но и при применении их в качестве вкусовых веществ. Это особенно справедливо по отношению к кофеину, так как небольшие дозы его, находящиеся в содержащих его вкусовых веществах, достаточны, как это может быть с ясностью доказано, для повышения возбудимости также и нормальной нервной системы.

У животных после ядовитых доз кофеина проявляется аналогичное стрихнинному действию повышение рефлексов с преимущественным участием спинного мозга. При кофеиновом отравлении человека сильнее выступает действие на большой мозг — беспокойство, бессонница, возбуждение. Психофизическим анализом действия чая, обусловленного главным образом кофеином, было показано,¹ что чай облегчает восприятие внешних впечатлений и ассоциативное связывание представлений. Ежедневный опыт подтверждает, что кофеин может облегчать некоторые функции большого мозга и противодействовать угнетающему действию алкоголя и умственному утомлению.²

Кофеин — почти чистовозбуждающее вещество: даже при больших дозах его, в противоположность стрихнину, отсутствует последующая стадия паралича. Однако все же после *отравляющих* доз наблюдается и при кофеине некоторая спутанность идей, указывающая на паралич отдельных центров большого мозга.³ Большинство других возбуждающих веществ в высоких дозах всегда вызывает наряду с возбуждением одной функции мозга понижение другой, или же за возбуждением следует паралич, как, например, при *кокаине*.

Типичным ядом, вызывающим одновременно симптомы возбуждения и паралича большого мозга, является *атропин*. Центральное действие ряда алкалоидов, близко родственных атропину, вызывает сейчас же после очень короткой стадии возбуждения оглушение большого мозга. Это свойство наиболее ясно выражено у *скополамина*.

Центральный паралич и наркоз

Яды, понижающие возбудимость *центров сознательных восприятий и произвольных движений*, в конце концов ведут к временному *выключению сознания* — *наркозу*. Для таких целей практически при-

Cl. Bernard'a: Bancroft a. Richter, Proc. Nat. Acad. Sc. (USA), 1931, vol. 7; отрицательная критика V. E. Henderson'a a. Lucas, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1932, vol. 44; Berger, Münch. med. Woch., 1921, Nr. 15 (пробуждение от кокаина).

¹ K r ä p e l i n. О воздействии некоторых лекарственных веществ на простые психические процессы (Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimitteln), Jena 1892, S. 216.

² О привыкании психических функций к кофеину. W e d e m e y e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 85, S. 339.

³ Об этом также у K. S c h o e n (см. выше); кофеин и рефлексы лабиринта см. выше. О кофеине против мигрени см. стр. 413.

менимы только те средства, которые в соответствующей дозе *элективно* действуют на определенные функции, как, например, морфин на воспринимающие боль центры, или как вещества из групп алко-голя и хлороформа, которые хотя и действуют *общенаркотически*, но при подходящей дозировке не поражают жизненно важных цен-тров дыхания и кровообращения. Таковы морфий и близкие к нему алкалоиды, *скополамин*, *бромиды*, снотворные и анестизирующие ал-когольного и хлороформного ряда. Однако действие этих наркоти-ков ни в каком случае не направлено исключительно на центры боль-шого мозга; но большая восприимчивость этих функциональных об-ластей к данным наркотикам по сравнению с восприимчивостью к ним всей остальной нервной системы и сердца кладет печать на картину их действия.

Конечно, гораздо больше ядов, которые «парализуют» нервную систему менее постепенным образом и при которых, следовательно, угасание функций большого мозга есть только частный случай дей-ствия на все отделы нервной системы, в том числе особенно на центр дыхания и кровообращения.

Так, центральный паралич играет главную роль при *токсических* дозах многочисленных и часто применяемых алкалоидов, как *кокаин*, *никотин* и *пилокарпин*, *хинин*, *колхицин* и т. д. Многие, по преиму-ществу центрально парализующие алкалоиды, как *соланин* из клуб-ней картофеля и других видов *Solanum*, имеют исключительно токсико-логическое значение, другие, как содержащийся в официальных клубнях аконита *аконитин*, служат и для лечебных целей (*tub. aco-niti* до 0,1! *pro dosi*, 0,3! *pro die*; *tinct. aconiti* 0,5 и 1,5!).

Полученные из разных видов аконита *аконитины* различны между собой; это эфироподобные соединения аконинов с уксусной, бензойной и другими кисло-тами. Они вызывают на месте своего применения сначала раздражение, а затем паралич нервных окончаний. Отсюда повышенное чувство тепла, жжение и по-следующая анестезия. После повторного внутреннего применения 1—2 мг наблю-даются парестезии, ползание мурашек, чувство онемения и т. д., а затем также уменьшение или полное исчезновение таких болевых ощущений, как, например, при *невралгии тройничного нерва*. Это действие, вероятно, захватывает централь-ную нервную систему или спинальные ганглии.¹ После введения токсических доз наступают асфиктические судороги, паралич и смерть. Даже очень малые дозы, доли миллиграммов, могут вызвать тяжелые явления; 3—4 мг азотнокислого аконитина могут повести к смерти. Отравление обычно является следствием не-одинаковой силы действия разных препаратов аконитина.²

Многочисленные ароматические и гидроароматические соедине-ния, как *фенол*, *салициловая кислота*, а также *антипирин*, действуют при некоторых обстоятельствах парализующе; но здесь, наряду с нар-козом мозга, у большинства подопытных животных, реже у чело-века, выступают и центральные явления возбуждения в виде судорог.

¹ W a r t m a n n, Diss., Würzburg 1883, u. C o h n, Diss., Berlin 1888; см. особенно H a r t u n g, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 66, S. 58.
² Ср. K u n k e l, Handb. d. Toxikol., 1901, S. 67; de B u s s c h e r, Berl. kl. Woch., 1880, S. 338; K o r n a l e w s k i, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1904, S. 469.

Антипирином и родственными ему веществами пользуются с хорошими результатами для утоления боли при мигренях и невралгиях.

Группа морфина. Среди многообразных картин наркоза мозга действие морфина занимает своеобразное положение благодаря тому, что здесь особенно выступает подавление чувствительности к боли! В противоположность этому, морфином невозможно понизить возбудимость большого и спинного мозга так сильно, как наркотиками из групп алкоголя и хлороформа. Дело в том, что прежде чем наступает полное выключение функций большого мозга, морфин всегда уже тяжело поражает продолговатый мозг, и в особенности дыхательный центр. Таким образом получается величайшая опасность для жизни раньше, чем угаснет рефлекторная возбудимость спинного мозга. Следовательно действие морфина отличается от действия алкоголя или хлороформа другим порядком поражения главных отделов центральной нервной системы: хлороформ, алкоголь и т. д. парализуют вслед за большим мозгом спинной мозг и только после этого дыхательный центр. При введении же морфина, наоборот, паралич после большого мозга поражает сразу дыхательный центр, в то время как рефлекторная возбудимость спинного мозга страдает еще в гораздо меньшей степени.

Решающее значение для терапевтического применения морфина имеет высокая чувствительность определенных функциональных областей головного мозга к малейшим его дозам. Ощущение боли ослабляется уже такими дозами, которые почти не действуют на двигательные центры и совсем еще не ослабляют восприятия чувственных впечатлений. Таковую же чувствительность, как центры болевых ощущений, проявляет по отношению к морфину лишь дыхательный центр и те тесно связанные с ним чувствительные центры, которые вызывают рефлекс кашля. Поэтому морфин в первую очередь — болеутоляющее и противокашлевое средство, а снотворным он становится только в больших дозах.

Морфин получается из опиума, т. е. высушенного млечного сока незрелых плодов растения *Papaver somniferum*. Выступающий наружу после надреза головок мака сок собирают и скатывают в лепешки, которые завертывают в листья мака, чтобы они не слипались между собой. Такие лепешки «опиум» привозятся к нам из Малой Азии и с Балканского полуострова. В других странах — в Индии, Китае, Иране — также добывают опиум. Растущий у нас мак тоже дает богатый опиум млечный сок, но эксплуатация его невыгодна.¹

Опиум представляет собой бурую аморфную массу с горьким, острым вкусом и своеобразным запахом. Он содержит, наряду с коллоидными растительными веществами, как белок, слизистые вещества и т. д., очень большое количество алкалоидов, которых в нем найдено около двадцати. Главную часть последних составляет морфин, по меньшей мере 50% всех алкалоидов. Обычно опиум содержит немного больше 10% морфина, а иногда и до 20%.

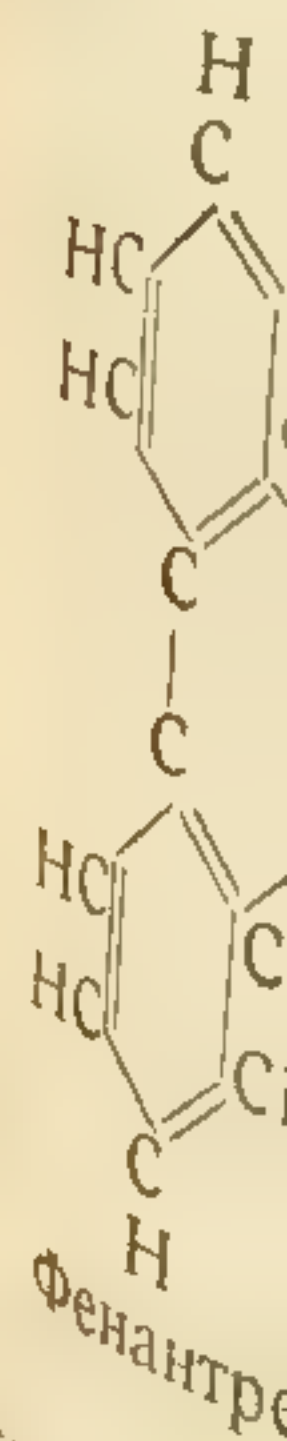
¹ T h o m s, Arbeiten a. d. Pharmaz. Institut zu Berlin, 1907, Bd. 4, S. 204.

Други
подобных
и обнаруж
опия, так
личные б
сходством

На пе
наркотин
2 до 12%,
кодеин —
судороги т
новой кис

Морфин
головках с
менах морф
Морфин
мически чис
ческий соста
нем.

Алкалоиды
натренового
одну фенольн
содержащего
азохинолина.



В кодеине ме
морфидом
гидроксид
Соединенный морф
растворимые и а
соединений алкало
Морфин лег
характерных цве
раствор.

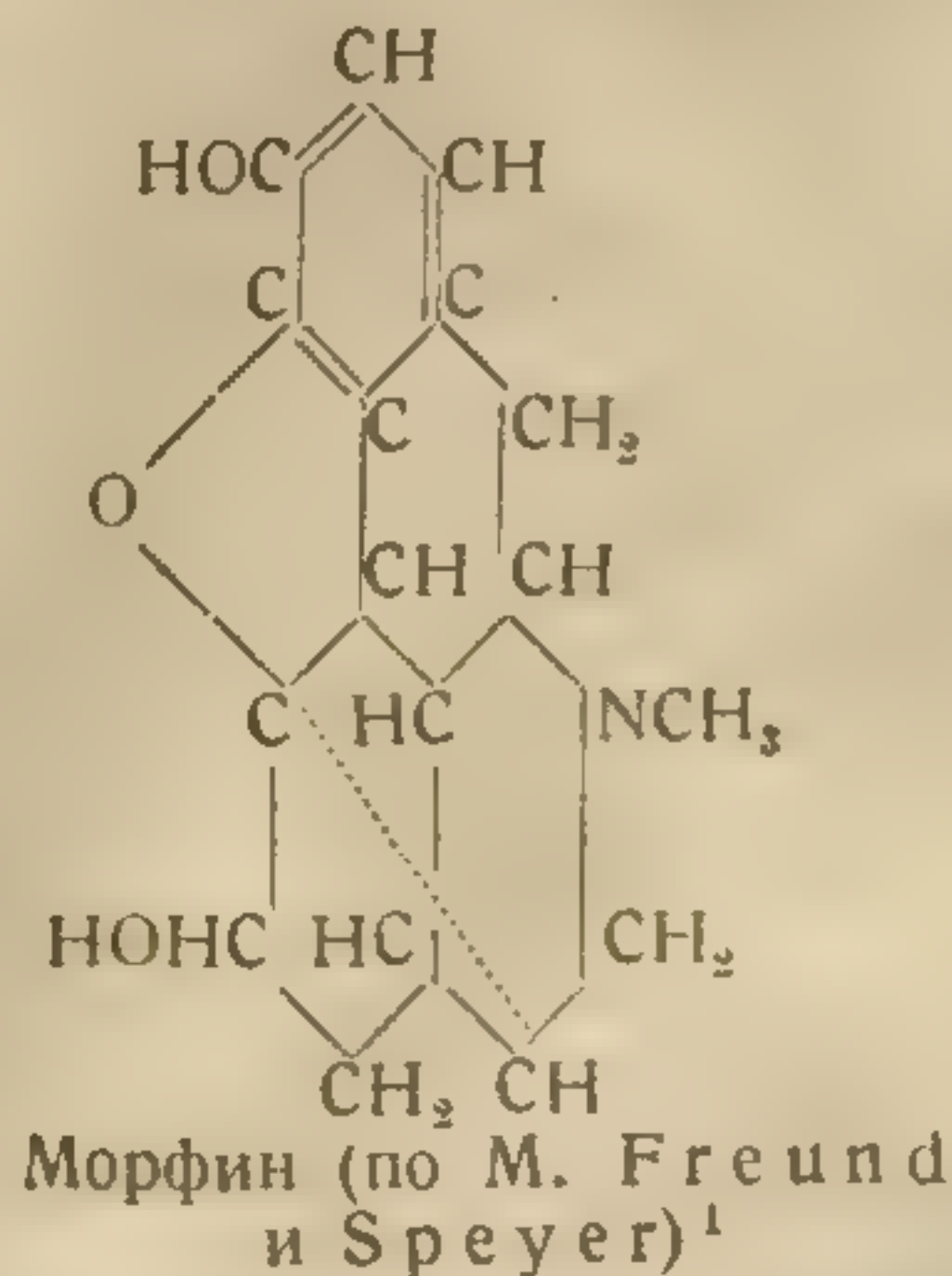
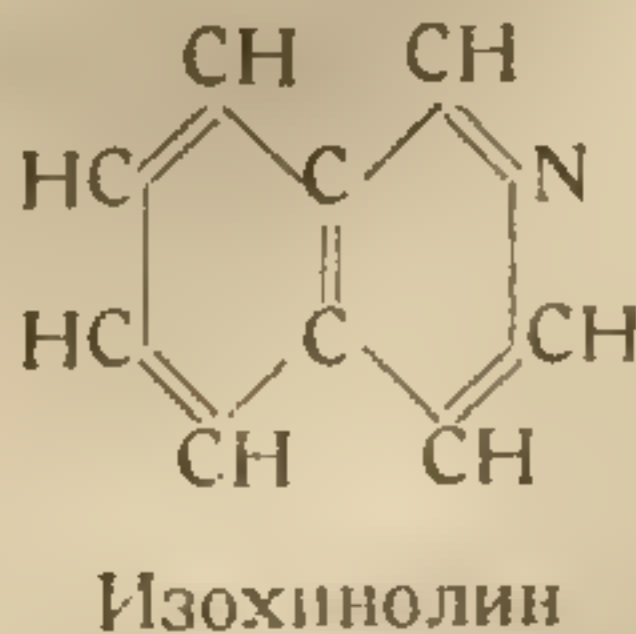
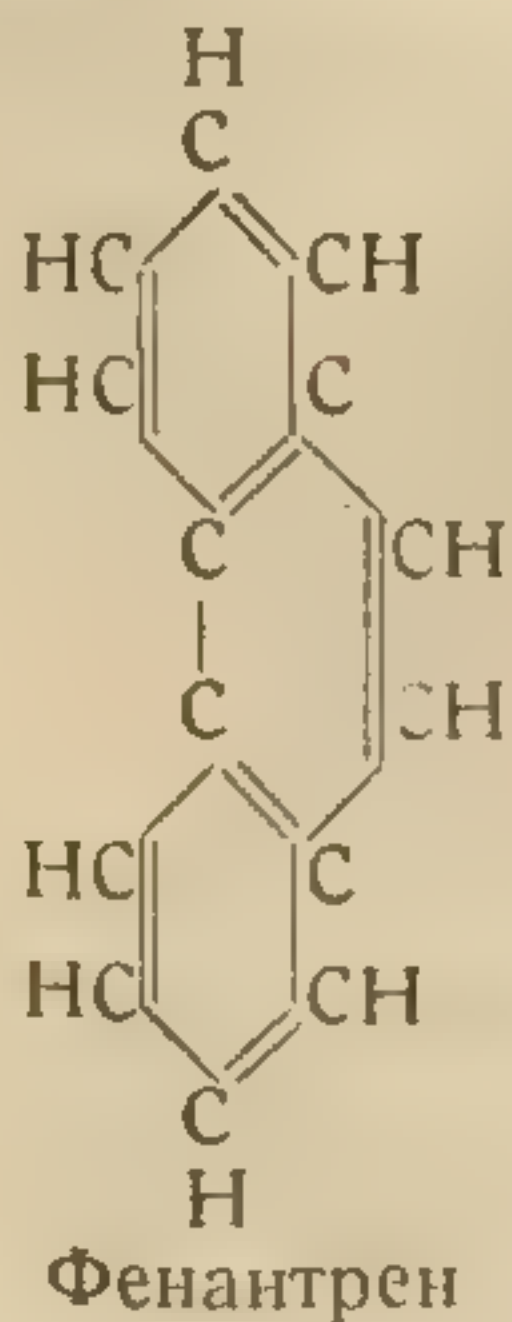
Другие содержащиеся в опиумных алкалоидах находятся, как и во многих других подобных случаях, в близком соотношении с главным алкалоидом (морфином) и обнаруживают эту связь известным фармакологическим родством. Как алкалоиды опия, так же, например, и многочисленные основания в хинной корке или различные близкие к атропину вещества в *Solanacea*, теснейшим образом связаны сходством своей химической природы.

На первом месте среди *сопутствующих морфину алкалоидов* стоит *наркотин*; он содержится в опиумном соке в колеблющемся количестве — от 2 до 12%, в среднем около 5%. За ним следует папаверин — до 1%, кодеин — до 0,8%, нарцеин — до 0,2% и, наконец, вызывающий судороги тебаин — до 0,15%. Алкалоиды опия частью связаны с меконовой кислотой.

Морфин находится во всех частях растения мака. В маковых головках содержание его уменьшается по мере созревания их; в семенах морфия нет.

Морфин — первый алкалоид, который удалось приготовить в химически чистом виде (Sertürner, 1804—1816). Он имеет эмпирический состав $C_{17}H_{19}O_3$ и является однокислотным третичным основанием.

Алкалоиды морфина рассматривают как произведение гидрированного фенантренового ядра, содержащего две гидроксильные группы — одну спиртовую и одну фенольную и еще третий кислород, связанный в виде мостика. Строение содержащего N кольца спорное; в приводимой здесь формуле это — кольцо изохинолина.



В кодеине метилирован фенольный гидроксил, а в тебаине (диметиловый эфир дегидроморфина) содержится на два атома водорода меньше чем в морфине, и оба гидроксила метилированы.

Свободный морфин очень мало растворим в воде и уксусном эфире, легче в спирте, хлороформе и амиловом спирте. Образует хорошо кристаллизующиеся соли, легко растворимые в воде; чаще всего применяется его *солянокислая соль*. Из раствора солей алкалоида свободное основание выделяется прибавлением аммиака или едких щелочей, но опять растворяется в избытке калийной или натронной щелочи. Морфин легко окисляется и поэтому легко разлагает марганцовокислый калий с обесцвечиванием его, а также и иодную кислоту. Морфин и его соли дают ряд характерных цветных реакций. В концентрированной серной кислоте он дает бесцветный раствор. Если этот раствор прогреть некоторое время при 100° и

¹ M. Freund u. Speyer, Ber. d. Deut. chem. Ges., 1916, Bd. 49.

⁶ Г. Мейер и Р. Готтшальк — 575

прибавить немного азотистой кислоты, то получается кроваво-красное окрашивание; то же получается при нагревании раствора морфия с сахаром и концентрированной HNO_3 . Очень разведенное хлорное железо дает прекрасное синее окрашивание; реактив Fröhlich'a (раствор молибденовокислого аммония в концентрированной серной кислоте), как и формальдегид — серная кислота, растворяет морфин и его соли с фиолетовым окрашиванием.

Чувствительность к морфину, вообще, возрастает в ряду позвоночных вместе с более высоким развитием центров и достигает максимума у человека. Для того чтобы вызвать ясное действие морфина у лягушки весом в 30 г, нужны такие дозы, которые тяжело отравили бы взрослого человека.

Уже наблюдение над лягушкой показывает, что самыми чувствительными к морфину являются наиболее высокоразвитые и онтогенетически дифференцировавшиеся в последнюю очередь функциональные области центральной нервной системы. Если лягушке впрыснуть 0,03—0,05 солянокислого морфина, то сначала выпадают самопроизвольные движения; лягушка не замечает предоставленной ей возможности к бегству, в то время как движения, наступающие в ответ на внешние раздражения, еще хорошо координированы и выполняются с достаточной силой. В этой стадии лягушка, следовательно, ведет себя как животное, у которого удалили большой мозг. Далее наступают нарушения в координации сложных мышечных движений: животное сидит в необычной позе и прыгает неловко, но поведение сходно с наблюдаемым после удаления четверохолмия. Если отравление идет дальше, то через несколько времени лягушка, вообще, не может сделать прыжка, в то время как она, правда — медленно и неловко, но все же может еще перевернуться со спины и принять нормальное положение (картина, соответствующая наблюдаемой при удалении мозжечка). Затем она начинает длительно переносить положение в перевернутом на спину виде, дыхание прекращается, и угасают рефлексы со стороны нервов головного мозга, например смыкание век при дотрагивании до роговиц, в то время как рефлексы спинного мозга еще сохранены. Лягушка в этой стадии ведет себя так же, как после отделения продолговатого мозга. В этой первой стадии отравления паралич захватывает, следовательно, отдельные центры центральной нервной системы один за другим, начиная с большого мозга, подобно тому как это бывает при последовательном их удалении,¹ только выключение ядом отдельных функциональных областей, конечно, не так четко разграничено, и наркоз одной части мозга уже начинается раньше, чем он достиг полного развития в другой части.

Характерное начало паралича с высших центров и более позднее действие на низшие отделы встречается и у высших видов животных. Вторая тетаническая стадия морфийного действия² может, наобо-

¹ Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1877, Bd. 7, S. 247.

² О гипотезе, что эта вторая стадия вызывается не морфином, а продуктами его окислительного разрушения см. Mc. Guigan u. Ross, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1915, vol. 7, p. 385, и Tamura, Mitteil. der med. Fakultät d. kais. Universität zu Tokio, 1919, Bd. 22; C. Amsler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 161, «Phasenwirkungen» (Действие фаз).

рот, наблюдаться только на холоднокровных, переносящих благодаря их малой потребности в кислороде прекращение дыхательных движений. Повышенная рефлекторная возбудимость начинается у лягушки с «судорожного дыхания»; между длинными дыхательными паузами наступают ряды бурных и быстрых дыхательных движений. При этом рефлексы спинного мозга, бывшие на первой стадии ослабленными, не только восстанавливаются, но даже усиливаются, и постепенно рефлекторная возбудимость столь возрастает, что, как это наблюдается после введения стрихнина, в ответ на тактильное раздражение развиваются разгибательные судороги. Хотя эта вторая стадия выражена во всем ряду позвоночных, однако чем выше развита центральная нервная система, тем слабее выражена тетаническая стадия. У человека после малых доз наблюдается ненормальная пугливость, а при тяжелых отравлениях, в особенности у детей, бывают судороги. В противоположность этому у низших позвоночных наркотическая стадия выражена менее ясно, а на рыб морфин действует как стрихнин — чисто возбуждающе, без предварительного паралича.

Большая чувствительность грудных детей к опию связана вероятно с наличием у них зубной железы; у крольчат удаление этой железы уменьшает чувствительность к опию.¹

У отдельных видов высших животных имеются, кроме различия в чувствительности, еще и качественные различия в действии на них морфия. У собак почти всегда вскоре после введения яда наступает слюноотделение, рвотные движения, рвота и дефекация; затем, после начального беспокойства, наступает успокоение и длящийся часами сон. После больших доз бывает повышение рефлексов и подергивания. У кролика, морской свинки, крысы и мыши, равно как у птиц, также наступает наркоз. В противоположность этому кошка, лошадь и вол (и вообще копытные *) с самого начала обнаруживают большое беспокойство и потребность в движениях, пошатывание, судороги, но у них никогда не наступает собственно наркоза.² Если животные реагируют на морфин наркозом, зрачок в большинстве случаев сужен, если они реагируют состоянием возбуждения — зрачок расширен.

Различная реакция на морфин разных видов животных интересна потому, что и у человека — у предрасположенных к тому индивидуумов — может наступить вместо успокоения возбуждение функций большого мозга. Однако у большинства людей после введения 0,01—0,02 г морфина наступает общее успокоение и склонность ко сну, в то время как при токсических дозах потребность во сне и сон постепенно переходят в глубокое бессознательное состояние.

Самое важное действие малых доз морфина заключается в **понижении болевой чувствительности**. Двигательные функциональные области коры, наоборот, нормально возбудимы даже в глубочайшем морфийном наркозе.³ При этом болезненные воздействия, например подергивания за твердую мозговую оболочку, уже не вызывают крика

¹ Ph. Ellinger, H. Seeger, Arch. exp. Path. u. Pharm. 174, 1933.

² О реакции различных видов животных на морфий см. Fröhner, Monatsschr. f. prakt. Tierheilkunde, 1893, Bd. 4; ibid., Hess, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilkunde, 1901, Bd. 27.

³ Hitzig, Reicherts u. Dubois' Arch. f. Anat. u. Physiol., 1873; Harvey Cushing, Proc. Acad. of Sci., USA, Mai 1931.

или попытки вырваться; рефлекторное смыкание век еще совершается, однако, без затруднений, так же, как и другие тактильные рефлексы.¹

Болевая чувствительность уменьшается задолго до того, как наступает влияние морфина на чувствилище (*Sensorium*), (т. е. на другие виды чувствительности *). Здесь имеет место *центральная гипалгезия*. Такое ограниченное болевыми центрами действие нельзя вызвать никаким другим наркотиком. Нечто подобное, но в гораздо меньшей степени и не постоянно, мы наблюдаем при действии веществ антипириновой группы.

Наряду с центральным понижением болевой чувствительности может играть роль и незначительное местно-анестезирующее действие морфина,^{2*} наблюдаемое также под влиянием многих других алкалоидов.³ Папаверин и наркотин, так же как эфиры морфина — кодеин, дионин и др., — парализуют чувствительные нервные окончания значительно сильнее, так что при действии опия на кишечник нужно учитывать синергизм морфина с обладающими слабым центральным действием сопутствующими ему алкалоидами опия (стр. 91) благодаря вызываемой ими локальной анестезии воспринимающих раздражение элементов.⁴

Место воздействия морфина в центральном, воспринимающем боль аппарате должно лежать в *коре большого мозга*. Оттуда возбуждение передается соподчиненному «рефлекторному болевому центру» в основании промежуточного мозга, связанному проторенным путем с волокнами симпатической системы, которые заведуют телесными проявлениями боли — криком, защитными движениями, слезотечением и т. д. Своим элективно подавляющим действием на область болевой чувствительности в коре морфин уже в малых, не вызывающих сна дозах, устраняет у животных также возбуждение центра в промежуточном мозгу и связанные с ним «псевдорефлексы». Эфир и хлороформ равным образом действуют на центры болевой чувствительности в большом мозгу; этим объясняется наступление аналгезии уже в начале наркоза, еще до потери сознания (ср. стр. 150, 170).

Болевой центр в основании промежуточного мозга⁵ вызывает реакции, протекающие без ощущения боли. Эти реакции получаются в ответ на болевые раз-

¹ При *внутривенном* введении морфин при некоторых обстоятельствах вызывает хотя и кратковременное, но сильное возбуждение церебральных центров болевых ощущений и симпатических двигательных центров (колотье и жжение всей поверхности кожи, головные боли, шум в ушах, частый, напряженный пульс), т. е., по видимому, тех же центров, которые он оглушает без предыдущего возбуждения при постепенном нарастании действия после подкожного или перорального введения у человека (C. J a c o b j, D. med. Welt, 1934, Nr. 10; приведена литература; R. H. F o s t e r, The Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1934, vol. 51; сходные наблюдения на собаках после внутривенной инъекции кодеина).

^{2*} Местное анальгезирующее действие настолько слабо и скоропреходяще, что S o l l m a n n, констатировавший наряду с другими авторами, местное анальгезирующее действие морфина, отрицает за ним какое-либо терапевтическое значение (S o l l m a n n, Manual of Pharmacology, 3. ed., p. 292). *

³ W i k i u. M u k h t a r, Journ. de Physiol. et Path. générale, 1913, vol. 15, p. 845.

⁴ M a c h t, J o h n s o n a. B o l l i n g e r, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1916, vol. 8; см. о том же S t e n d e r u. A m s l e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 160.

⁵ K a r p l u s u. K r e i d l, Pflüg. Arch., 1909—1910, Bd. 129, S. 138, u. Bd. 135, S. 401.

дражения и у децеребрированного животного и поэтому называются псевдоболевыми рефлексам.¹ Но в норме подкорковые механизмы находятся в зависимости от вышележащих центров коры большого мозга — и тормозятся ими так же, как спинномозговые двигательные — своими вышележащими координирующими движения центрами или как центры сердечного автоматизма — аппаратами в синусе и полых венах. Оказалось, что как после экстирпации коры большого мозга, так и при действии некоторых наркотиков такое тормозное действие высших отделов отпадает. Этим объясняется то явление, что, например, кролики после соответствующей дозы *хлоралгидрата* поразительно сильно реагируют на болевые раздражения криком и защитными движениями. Хотя при этом животные продолжают спать, но болевое раздражение путем возбуждения подкоркового центра приводит в действие указанные рефлекс, проявляющиеся в других случаях только как сопутствующие симптомы болевого ощущения. Нормально центр в коре мозга, прямой же путь к нему закрыт, заторможен функцией большого мозга. Морфин сохраняет это торможение² и, возможно, даже усиливает³ его.

Что морфин действует на болевой центр в коре большого мозга, а не в промежуточном мозгу, вытекает из того наблюдения,² что у *лишенных большого мозга* животных после *тех* доз морфина, которые угнетают в других случаях все признаки боли, болевыми раздражениями можно вызвать крик и защитные движения, следовательно болевой центр в промежуточном мозгу остается возбудимым.

Равным образом торможение сердца, наступающее при сильных болевых раздражениях, у нормального животного осуществляется через большой мозг и поэтому выпадает, подобно крику и защитным движениям, когда болеощущающие центры большого мозга под влиянием морфина стали менее возбудимыми. В противоположность этому, расширение зрачков, сопровождающее болевые раздражения, представляет собой только рефлекс и не зависит от сознательного восприятия боли.⁴

Взрослому непривычному к морфину человеку достаточна доза в 5 мг солянокислого морфина для влияния на болевую восприимчивость. Одновременно с болевым ощущением морфин устраняет и неприятные общие ощущения — усталости, голода и вообще всякого неудобства: наступает *эйфория*. Этим и обусловлена большая опасность *морфинизма*. Более подробный психофизический анализ данного явления показал,⁵ что восприятие внешних впечатлений при слабом действии морфина во всяком случае не затруднено, а скорее даже облегчено. Это возбуждение известных психических процессов, достигающее максимума у нормальных подопытных лиц после 0,01 г морфина приблизительно через полчаса, объясняет то, что морфинист во время действия морфина может выполнить умственную работу. Другие психические процессы, при которых преобладает двигательная работа, при действии морфия затруднены с самого начала. С этим затруднением двигательных процессов связано внешнее успокоение, наступающее еще задолго до собственно снотворного действия морфина и выражающееся, в противоположность действию алкоголя,

¹ Scherrington, The integration Action of the nervous System, London 1906.

² Amsler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1921, Bd. 90, S. 257.

³ S. Silver, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 158.

⁴ Amsler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 97, S. 1.

⁵ Kräpelin. Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel (О влиянии на простые психические процессы некоторых лекарственных веществ) *Leipz* 1892, S. 225.

в склонности, при опьянении опиумом, к уютной, покойной мечтательности. Позднее, при достаточной дозе, наступает глубокий сон. Опиум и морфин при некоторых условиях могут быть применены как очень действительные снотворные средства.

Наряду с описанным понижением центральной болевой чувствительности, которая и является главным показанием к применению морфина, ему свойственно такое же избирательное действие только еще на дыхательный центр. Под влиянием малых доз дыхание успокаивается, становится глубже и медленнее. Терапевтическое значение этого действия мы разберем в другом месте.

Успокаивающее действие морфина на кишечник принадлежит, если мы применяем это средство для устранения боли или кашля, к нежелательным побочным действиям постольку, поскольку оно ведет к запору.

Ряд побочных действий может быть объяснен с общей точки зрения, так как они зависят от ослабления известных центральных торможений, угнетающих тонус центров глазодвигательного и блуждающего нервов, подобно тому, как это имеет место и при нормальном сне, когда эти центральные торможения частично снимаются.

Сюда относится наступающее после более значительных доз сужение зрачка и глазной щели (см. Фармакология глаза), равно как усиленный центральный тонус п. vagi, вызывающий замедление биения сердца. Точно так же длительное закрытие мочевого пузыря вследствие усиленного сокращения сфинктера частично может быть объяснено выключением тормозящей иннервации. Эта судорога сфинктера пузыря у человека ведет к повышению потребности в мочеиспускании морфина проявляется как правило и настолько сильно, что может наступить смерть от разрыва пузыря.¹

Для устранения нередкой и у человека судороги сфинктера пузыря после морфина всего целесообразнее назначение *Liquoris kalii acetici*.²

Сужение зрачка важно в диагностическом отношении. Оно не наступает при накапывании в глаз, значит оно центрального происхождения. Однако миоз характерен только для наркотической стадии морфийного действия, а в тетанической стадии сменяется расширением зрачка. У животных, реагирующих на морфин возбуждением высших центров, миоз отсутствует с самого начала, а вместо него наблюдается мидриаз. Наконец в последних стадиях морфийного отравления задушение также вызывает расширение зрачка, так что хотя миоз и частый симптом действия морфина, отсутствие его не исключает морфийного отравления.

У чувствительных людей уже после малых доз морфина нередко наступает тошнота и рвота. Небольшие дозы атропина (0,2 мг), как правило, препятствуют наступлению этого побочного действия

¹ v. Tappeiner, Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Physiol., München 1899.

² Torahiko Ikoma, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 102.

(см. Пище
вления бо
первым де
На кро
временным
у собак
на повыше
ном крово
только в р
Наоборот, о
подствует на
Несмотря
ности в воп
ния. Считаю
ляется в не
нается уже ч
пор, пока е
в желудок ал
путем промыш
морфином.

Сколько из
из тела с калом,
в течение опытно
впрыснутого мор
же исследования
Так, у кроликов
в одном случае от
было найдено 90%
100% выведение с
мочой и калом вы
а большая часть
тем больше, чем
Может быть
быстро идет вывед
всасывание и раз
в желудок местны

¹ Ср. E g m o
² M a g m é, D.
Разделение желудка
срывается сомнению
Pharm., 1933, Bd.
³ T a u b e r, A
Zeitschr. f. d. ges. N
⁴ K a u f m a n n
T a m u r a, Mi
на у а g i, A
Новейшие раб
в желудке па
1933, 169
Me. C r u d d

(см. Пищеварение). Тошнота и рвота — постоянные симптомы отравления большими дозами морфина. У собак, почти как правило, первым действием оказывается слюнотечение, рвота и дефекация.

На кровообращение морфин мало влияет. У человека за кратковременным ускорением пульса следует умеренное его замедление.

У собаки замедление пульса сильно выражено. Оно основано на повышении *центрального тонуса блуждающего нерва*.¹ В остальном кровообращение при тяжелом морфийном отравлении страдает только в результате удушения и паралича вазомоторных центров. Наоборот, *ослабление дыхания* с самого начала ясно выражено и господствует над всей картиной отравления.

Несмотря на многочисленные исследования, еще нет полной ясности в вопросе о *судьбе морфина в организме и способах его выделения*. Считают доказанным, что впрыснутый подкожно морфин выделяется в неизмененном виде железами желудка.² Выделение начинается уже через несколько минут после отравления и длится до тех пор, пока еще ясно выражено действие морфина. Выделившийся в желудок алкалоид может снова всосаться, а потому удаление его путем промывания желудка важно для лечения острого отравления морфином.

Сколько из выделившегося в желудочно-кишечный канал морфина удаляется из тела с калом, на этот счет еще нет единого мнения. По более старым опытам,³ в течение опытного периода в 10 дней выделилось вместе с faeces — около 41% впрыснутого морфина, а выделение мочой вряд ли могло иметь значение. По новым же исследованиям почка имеет более важное значение как орган выведения.⁴ Так, у кроликов и собак в моче находили от 4 до 30% впрыснутого морфина; в одном случае отравления у человека после принятия 1,5 г в первые 24 часа в моче было найдено 9%,⁵ в то время как у собак и кроликов находили в моче около 10%; выведение с калом оказывалось непостоянным.⁶ В общем, следовательно, мочой и калом выводится всегда только небольшая часть всосавшегося морфина, а большая часть разрушается или изменяется в процессах обмена, и эта часть тем больше, чем дольше длится подвоз морфия.⁷

Может быть от состояния желудочно-кишечного канала зависит, насколько быстро идет выведение выделенного туда морфина, прекращающее его обратное всасывание и разрушение путем обмена. Так, можно повысить выведение морфина в желудок местным воздействием алкоголя⁸ или раздражающих тканей декоктов

¹ Ср. E g m o n d, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 65, S. 197.

² M a r m é, D. med. Woch., 1883, Nr. 14; A l t, Berl. kl. Woch., 1889, Nr. 25. Выделение желудком парентерально введенного морфина в последнее время подвергается сомнению. См. Ph. E l l i n g e r u. H. S e e g e r, Arch. exp. Path. u. Pharm., 1933, Bd. 174.

³ T a u b e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1890, Bd. 27, S. 336.

⁴ О качественном определении малых количеств морфия в моче см. L o o f s, Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie, 1922, Bd. 79, S. 433.

⁵ K a u f m a n n - A s s e r, Bioch. Zeitschr., 1913, Bd. 54, S. 161.

⁶ T a m u r a, Mitt. d. med. Fakultät d. Kais. Univ. Tokio, 1920, Bd. 23, S. 219. Сходные результаты получил W a c h t e l, Bioch. Zeitschr., 1921, Bd. 120, S. 265; T a k a n a y a g i, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924.

⁷ Новейшие работы A m s l e r'a с сотрудниками ставят под вопрос выделение в желудке парентерально введенного морфия Arch. exp. Path. Pharm., 1931, 161, 1933, 169.

⁸ M c. C r u d d e n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62, S. 374.

из содержащих сапонин средств. Точно так же под влиянием введенного в желудок 10% раствора поваренной соли выделилось в течение часа в желудок вдвое больше морфина, чем у контрольного животного.¹

Отравление морфином. Токсические дозы начинаются с 0,03—0,05 морфина, а 0,2 можно считать минимальной смертельной дозой для взрослого. 0,3—0,4 считается для непривычных к морфию людей средней смертельной дозой. Самые частые причины отравления — перепутывание лекарств, ошибки в рецептах и самоубийство. Три четверти всех отравлений морфином или опиумом приходятся на детей младше пяти лет, особенно грудных. Это объясняется чрезвычайной чувствительностью детей к этому яду. В грудном возрасте уже дача отваров сушеных незрелых маковых головок в качестве успокоительного может вызвать отравление морфином.²

Ввиду того, что морфин переходит в молоко, возможно отравление грудного ребенка после принятия морфина кормилицей. Наоборот еще не дышащий самостоятельно плод в теле матери очень резистентен к морфину, поэтому применение его во время беременности безопасно; нужна только осторожность непосредственно перед родами.

Отравление морфином начинается через четверть-полчаса после принятия яда и характеризуется постепенно усиливающимся оглушением, доводящим в конце концов до комы. При таком развивающемся морфийном наркозе до наступления сна может пройти несколько часов. Вначале со сном еще можно успешно бороться при помощи внешних раздражений, но постепенно он становится неотвратим и переходит в сопорозное состояние, в котором отравленные все слабее реагируют на окрики, чувствительные раздражения и т. п.; затем сон переходит в полную потерю сознания и глубокую кому; дыхание становится постепенно реже, неправильным, прерывистым, хриплым, кожа становится бледной и холодной, цвет лица — цианотичным, пульс же остается сильным еще долгое время. Наконец угасают все рефлексы, замедленное дыхание становится все более поверхностным, причем иногда наступает периодический тип дыхания Чейн-Стокса, и при параличе сосудодвигательного центра, низком кровяном давлении, падающей температуре тела наступает смерть от остановки дыхания, обычно при суженных зрачках; иногда бывают судороги.³ В более легких случаях сопор может пройти, но чаще больные после преходящего улучшения снова впадают в коматозное состояние. При выздоровлении после длящегося сутки сопорозного состояния остаются еще на некоторое время запор и затруднение при мочеиспускании.

¹ L a n g e r, Bioch. Zeitschr., 1912, Bd. 45, S. 239.

² Чувствительность кроликов-сосунов к опию, по D ö b e l l, Monatsschrift f. Kinderheilkunde, 1910, Bd. 9, приблизительно вдвое больше, чем чувствительность взрослых, но еще молодых кроликов, питающихся не исключительно молоком.

³ О частой у многих животных морфийной гипергликемии см. S t e w a r t a. R o g o f f, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1922, vol. 19, p. 97 и Amer. Journ. of Physiol., 1922, vol. 62, p. 98.

При лечении острого отравления морфином надо прежде всего принять во внимание, что перед развитием комы почти всегда сама собой появляется рвота, но возбудимость рвотного центра с наступлением наркоза так быстро падает, что даже рвотные средства перестают действовать. Для удаления еще не всосавшегося яда совершенно необходимо поэтому при отравлении морфином или опиумом промывание желудка. Так как всосавшийся морфин и после впрыскивания под кожу выделяется в желудок, где он имеется еще через 15—18 часов после введения, то промывание нужно делать даже много часов спустя после отравления. Это справедливо и в случаях отравления путем подкожной инъекции. Далее нужно опорожнить кишечник при помощи слабительных. Попытки сделать еще невсосавшиеся остатки морфина трудно растворимыми путем введения *per os* дубильной кислоты не дали никаких результатов. Гораздо надежнее, повидимому, применение животного угля, чтобы захватить еще оставшиеся в кишечнике остатки яда (стр. 72, прим. 5 и стр. 215). Наконец удается разрушить морфин в желудке марганцовокислым калием (промывание желудка 0,4% или введение *per os* приблизительно 0,1 г марганцовокислого калия).

В остальном симптоматическое лечение отравления должно препятствовать углублению коматозного состояния и прежде всего действовать против угрожающей остановки дыхания. Поэтому отравленного, если еще не наступил сон, стараются поддержать в бодром состоянии: тормошат, раздражают кожу, дают возбуждающие центральную нервную систему средства — камфору, черный кофе и пр. Если все-таки сонное состояние углубляется, то применяют химические средства, возбуждающие дыхательный центр. Применение в качестве такого противоядия атропина оправдалось при правильной дозировке во многих случаях отравления. С этой целью впрыскивают повторно максимальную дозу (1 мг) и дальше применяют инъекции атропина сообразно состоянию дыхания. Однако имеются наблюдения, что возбудимость дыхательного центра при отравлении морфием сильнее повышается при внутривенном введении адреналина 0,5—1,0 мг.¹ В остальном можно попробовать внутривенное введение упоминавшихся выше (стр. 76, 77) возбуждающих средств: гексетона, кардиазола, корамина, солянокислого лобелина и эйфиллина (стр. 11, т. II).²

Терапевтическое применение. Никакое другое средство не может заменить морфин в борьбе с болями. Дозировка — 0,003—0,03 г! *pro dosi*, 0,1 г! *pro die* (та же дозировка по ФVII*). Всегда нужно помнить об опасности морфинизма, так как эйфория, наступающая вместе с заглушением болевого ощущения, является побуждением к злоупотреблению этим средством и после прекращения страдания.

¹ Bornstein, D. med. Woch., 1921, Nr. 23 u. Biochem. Zeitschr., 1921, Bd. 114; энергичное возбуждение дыхания адреналином было подтверждено и Koch'ом в Фармакологическом институте в Гейдельберге. Inaug.-Dissert., Heidelberg 1922.

² Samet, Wiener, kl. Woch, 1930. S. 190.

Для более быстрого достижения безболезненности служит подкожная инъекция (введено в 1855 г. W o o d'ом); $\frac{1}{2}$ —1 см³ 1—2% раствора, можно с прибавкой 0,2 мг сернокислого атропина. Но именно при этой форме применения морфина особенно легко возникает морфинизм и поэтому в данном случае настоятельнейшим образом рекомендуется особая осторожность.

Другим показанием к применению морфина является борьба с кашлевым раздражением и затруднением дыхания при циркуляторной одышке. О значении этого успокоения дыхательного центра будет сказано в другом месте.

При борьбе с бессонницей морфин следует применять только тогда, когда наступлению сна препятствуют боли, кашель или одышка. Большие дозы морфина служат также для борьбы с состоянием двигательного возбуждения у душевнобольных и при отравлениях возбуждающими ядами. Здесь нужно специально упомянуть *Delirium tremens* и отравление атропином.

Там, где требуется более медленно развивающееся действие морфия или преимущественно местное его действие на желудочно-кишечный канал, пользуются галеновыми препаратами.

1) *Opium pulveratum*, содержащий 10% морфина, в дозах 0,02—0,1 (0,15! pro dosi, 0,5! pro die). *Pantopon* (*Omnipon*) — смесь всех оснований опия — до 0,03! и 0,1!

2) *Extractum opii* (водный высушенный экстракт) содержит 20% морфина, почему следует применять в несколько меньших дозах. Максимальные дозы 0,075! и 0,25! (австрийские 0,1! и 0,5!).

3) *Pulvis Ipecacuanhae opiatum* (доверов порошок); опия — одна, ипекакуаны — одна, сахара — восемь частей^{1*} (1,5! pro dosi, 5,0! pro die).

4) Тинктура опия: *Tinct. Opii simpl.* и *crocata* содержат, как и доверов порошок, 10% опия, 1% морфина (1,5! pro dosi, 5,0! pro die).

Замедление перистальтики и прекращение поноса морфином есть результат местного действия на функционирующие независимо от центральной нервной системы аппараты, лежащие в самом кишечнике.^{2*} Далее, медленное всасывание морфина из опия, зависящее от коллоидных примесей к нему, является одной из причин, почему опиум и его препараты отдают предпочтение перед морфином как кишечным средствам^{3*} (стр. 294).

^{1*} По фармакопее СССР (ФVII), в доверов порошок входит сернокислый калий вместо сахара, указанного в приводимой прописи. Высшие приемы опиятов, по ФVII: *Opium* — высший однократный 0,1, суточный 0,3. *Extractum Opii* однократный 0,1, суточный 0,3. *Pulvis Ipecacuanhae opiatum* однократный, 1,0, суточный 4,0. *T-ra Opii simplex* и *crocata* — однократный 1,0, суточный 3,0.

^{2*} Замедление перистальтики под влиянием морфина зависит, помимо местного действия морфина, также и от его центрального воздействия (стр. 292). Следует отметить, что и тут мы имеем проявление действия морфина, аналогичное с наблюдаемым при нормальном сне, когда перистальтика кишечника также значительно ослабевает*.

^{3*} Значительную роль в задерживающем действии опия играет и содержащийся

Врачи с
нью систему
морфин, не
в виде приго
ниях: поттве
Пантопон
лонды опия
его пригото
творимых в
топоне освоб
их можно ве
алкалоидов
других сопут
Из сопутст
(стр. 294) заслу
среди этих алка
содержания мор
расслабляюще
Сами по себе эти
или же их нарк
справедливо для
жающим действие
жающими цент
Так, наркоти
этом месте антагон
животных кодеин
возг; однако при
вое действие на дь
ание так сильно,
инной мозг. Тебл
здоровым ядом
Так как поб
ставут так же, н
ему, становится
ания как на це
твенно отличен
Одновременно
содержащимся
будучи более сил
ления одинак
зат на друга до
действия с морфи
уже совместное д
такое потенциров
папаверин, дейс
расслабляющим
hli, Therap
eissner, В
Schroeder
периферическ
их хим

Врачи с давних пор держатся того взгляда, что опий и на центральную нервную систему действует терапевтически иначе, а именно более благоприятно, чем морфин, не так легко вызывая тошноту и рвоту. Упомянутое применение опия в виде пригодного для подкожного применения *пантопона*¹ во многих отношениях подтвердило этот взгляд.

Пантопон (омнопон, советский препарат *) содержит все алкалоиды опия в таком же взаимоотношении, как в применяемом для его приготовления опии, но в форме их солянокислых, хорошо растворимых в воде солей. При этом морфин и другие алкалоиды в пантопоне освобождены от ненужных балластных веществ опия и поэтому их можно вводить подкожно. 1,0 г пантопона отвечает содержанию алкалоидов в 5,0 г опия, т. е. в среднем смеси 0,5 г морфина и 0,4 г других сопутствующих алкалоидов.

Из сопутствующих морфину алкалоидов в опии наибольшего внимания (стр. 294) заслуживает *наркотин*, занимающий количественно самое главное место среди этих алкалоидов и достигающий в некоторых сортах опия почти половины содержания морфия, *папаверин*, о котором мы еще будем говорить дальше, как о расслабляющем гладкую мускулатуру средстве, *нарцеин*, *кодеин* и *тебаин*. Сами по себе эти алкалоиды или вообще мало действуют, как, например нарцеин, или же их наркотическое действие гораздо слабее морфия, как это, например, справедливо для кодеина и папаверина, или, наконец, они наряду с *успокаивающим* действием, как морфий, обладают и более резко выраженными *возбуждающими* центральную нервную систему свойствами.

Так, наркотин возбуждает дыхательный центр и таким образом может в данном месте антагонистически противодействовать влиянию морфия.² В опыте на животных кодеин в очень больших дозах действует стрихниноподобно на спинной мозг; однако при терапевтических дозах у человека преобладает морфийноподобное действие на дыхательный центр и на кашлевые рефлексы, причем это преобладание так сильно, что ни в какой мере не приходится считаться с действием на спинной мозг. Тебаин — очень слабый наркотик, и его можно считать почти чисто судорожным ядом.³

Так как *побочные алкалоиды*⁴ на одни точки приложения действуют так же, как и морфин, а на другие — антагонистично последнему, становится понятным, что благодаря этому «эффект действия опия» как на центральную нервную систему, так и на кишку, качественно отличен от простого действия морфина.

Одновременно и общее действие алкалоидов опия по сравнению с содержащимся в нем морфином отличается от действия последнего, будучи более сильным. Это результат *синергизма*, т. е. взаимного усиления одинаково направленных действий, которое оказывают друг на друга добавочные алкалоиды, в особенности при совместном действии с морфином.

Уже совместное действие дополнительных алкалоидов без морфина обнаруживает такое потенцирование. В то время как каждый из них в отдельности гораздо

в нем папаверин, действующий непосредственно на гладкую мускулатуру кишечника расслабляющим образом (стр. 294)*.

¹ Sahli, Therap. Monatsschr., 1909, S. 1, и Münch. med. Woch., 1910, S. 1326.

² Meissner, Bioch. Zeitschr., 1923, Bd. 54, S. 395.

³ v. Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1883, Bd. 17, S. 96.

⁴ О периферическом действии алкалоидов опия на гладкую мускулатуру в связи с их химическим строением см. стр. 294.

менее ядовит чем морфин, все они вместе в опии, лишенном морфина, вызывают у лягушки немногим более слабый наркоз и тетанус, чем сам морфин.¹ Действие алкалоидов без морфина и у теплокровного очень похоже на действие морфина. Соответственно этому у человека также наблюдалось успокоительное и снотворное действие смеси алкалоидов опия, не содержащей морфина.²

Наиболее значительный по своему количеству добавочный алкалоид *наркотин* вероятно является наиболее важным для синергизма с морфином в отношении центральной нервной системы. Что опий количественно на лягушку действует сильнее, чем содержащийся в нем морфин, это показали уже старые опыты.³ Ядовитость опия и для теплокровного гораздо больше, чем это отвечает содержанию в нем морфина. Для усиления действия достаточно было бы уже соединения морфина с наркотинном, если они совместно действуют в определенном соотношении.⁴ Самое большое усиление дает эквимолекулярная смесь морфина и наркотина в *наркофине*;⁵ 0,03 наркофина содержит 0,01 морфина. Препарат хорошо растворим в воде, но вероятно вследствие связывания алкалоидов меконовой кислотой всасывается медленнее, чем другие соли морфина или пантопон. Действие поэтому наступает медленнее, но длится дольше. Доза — до 0,03! и 0,1! *Амнезином* называют смесь морфина, наркотина и хининмочевины; применяется при родовых болях. Далее, под именем *лауданона* рекомендовали смесь алкалоидов, главнейшие из которых находятся не в том соотношении с морфином, как в исходном средстве (опии), но количественно взяты согласно клиническим опытам.⁶

Усиление обезболивающего действия морфина сопутствующими алкалоидами, и особенности наркотинном, ясно из опытов с измерением действия. При определении силы индукционного тока, как раз достаточной для того, чтобы вызвать болевое ощущение и чувствительных к боли местах, оказалось, что пантопон и наркофин значительно больше повышают пороговую величину действующего раздражения, чем соответствующее количество морфина.⁷

Тормозящее действие морфина на перистальтику кишок при комбинации его с наркотинном скорее уменьшается.⁸ Более сильное действие на кишечник опия повидимому основано на синергизме морфина с папаверином⁹ и кодеином.¹⁰

¹ Gottlieb u. v. d. Eeckhout, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Suppl., S. 235.

² Winternitz, Münch. med. Woch., 1912.

³ Spitzer, Virch. Arch., 1891, Bd. 123; для пантопона это доказал Barth, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 70, S. 258; см. далее Gottlieb u. v. d. Eeckhout, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Suppl., S. 235.

⁴ W. Straub, Bioch. Zeitschr., 1912, Bd. 41, S. 419; H. Caesar, ibid., 1912, Bd. 42, S. 316; см. также Issékuťz, Pflüg. Arch., 1912, Bd. 145, S. 415.

⁵ W. Straub, Münch. med. Woch., 1912, Nr. 28.

⁶ E. H. Faust, Münch. med. Woch., 1912, Nr. 46.

⁷ Macht, Herman a. Levy, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1916, vol. 8, p. 1; Macht, Johnson a. Bollinger, ibid., 1911, vol. 8, p. 451.

⁸ P. Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 81, S. 55.

⁹ Pal, D. med. Woch., 1913, S. 395; см. также Popper, D. med. Woch., 1912, Nr. 7; Popper u. Frankl, ibid., 1912, Nr. 28; Meissner, Biochem. Zeitschr., 1913, Bd. 54, S. 395.

¹⁰ Takahaschi, Pflüg. Arch., 1914, Bd. 159, S. 327; Hesse u. Neukirch, ibid., 1913, Bd. 151, S. 309.

Продуктом окисления морфина является дилаудид; он сходен с ним по своему действию, но больше чем в два раза сильнее.¹ Доза — 1—4 мг.

Если в морфине водород фенольного гидроксила заменить алкильным остатком, то получают так называемые кодеины. Важнейший из них, метиловый эфир морфина, обычный кодеин, находится в опиуме среди сопутствующих алкалоидов в небольшом количестве: 0,2—0,8%; этиловый эфир называют *дионином*, бензиловый — *перонином*. Кодеины отличаются от морфина тем, что их наркотическое действие на высшие мозговые центры выражено значительно слабее, а действие на дыхательный центр сохранено; рефлекторно-возбуждающее на спинной мозг усилено.² Эти вещества — ценные средства для замены морфия при лечении кашля.

Кодеин образует бесцветные кристаллы, трудно растворимые в воде, и дает хорошо кристаллизующиеся соли, из которых с терапевтическими целями применяется легко растворимый *фосфорнокислый кодеин* (0,1! pro dosi, 0,3! pro die (те же дозы и по ФVII *).

На человека кодеин в дозе 0,03—0,06 действует как средство против кашля приблизительно так же сильно, как 0,005—0,01 морфина, но он приблизительно в двадцать раз менее ядовит. Уже терапевтические дозы оказывают успокаивающее действие, но даже большие не вызывают собственно наркоза, и лишь в редких случаях идиосинкразии наблюдаются беспокойство и легкие мышечные подергивания, а также мидриаз (расширение зрачка). В опыте на животном наркотическое действие на большой мозг при применении малых доз так слабо выражено, что прежние исследователи могли его проглядеть, а после больших доз проявляется исключительно тетаническое действие этого вещества.

Из всего сказанного следует, что кодеин нужно считать очень мягко действующим средством. Благодаря замене им морфина можно при лечении хронического кашля избежать опасности морфинизма. Менее пригоден кодеин для подавления болевых ощущений, а также в качестве общего успокаивающего средства; с этой целью он может быть применен для замены морфина разве только в детской практике; в дозах по 0,05 через час он иногда пригоден, чтобы затормозить приступы тахикардии, а также у маленьких детей в дозах в 0,005—0,010 при приступах *коклюшного кашля*.³

Еще сильнее успокаивает кашель гидрированный кодеин (дигидрокодеин или паракодин); уже введение дозы в 0,01—0,02 соответствует по своему действию приблизительно 0,05 кодеина как противокашлевого и успокаивающего средства.⁴

Этиловый эфир морфина — *дионин* — очень близок к кодеину и применяется против кашля в дозах в 0,02—0,03 г (высшие дозы по

¹ R. Gottlieb, Münch. med. Woch., 1926, Nr. 15; Krehl, ibid., 1926, Nr. 15; Дозы: Zahler, D. med. Woch., 1928, Nr. 38. u. 1930, Nr. 13.
² Schröder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1883, Bd. 17, S. 96.
³ Januschke, Wien. med. Woch., 1925/1926.
⁴ A. Fränkel, Münch. med. Woch., 1913, Nr. 10; Leschke, ibid., 1917, Nr. 40; Wentzel, Berl. kl. Woch., 1914, Nr. 13.

ФVII 0,03 и 0,1 *). Диацетилморфин, образующийся путем замены водородов обеих гидроксильных групп остатком уксусной кислоты и названный *героином*, фармакологически уже не относится к группе кодеина и проявляет значительно более бурное действие.¹ Хотя солянокислый героин уже в миллиграммовых дозах успокаивает дыхательный центр и большой мозг, но даже относительно малые дозы оказывают опасное ядовитое действие на жизненно-важные центры продолговатого мозга.² Поэтому человеку его назначают от 0,003 до 0,005 г! *pro dosi* (по ФVII высшая доза 0,005 и 0,01 *) в качестве противокашлевого и успокоительного средства. Повторное применение героина легко приводит к тяжелой героинomanии; применение героина как лечебного средства излишне и опасно.

Фармакологически ближе к морфину чем кодеин стоят два производных кодеинона, которые находятся в таком же отношении к кодеину, как кетон к спирту: дигидроксикоединон, или *эйкодал*, и дигидрокоединон, или *дикодид*. По характеру своего действия они гораздо ближе к морфину, чем к кодеину: они обладают в высокой степени болеутоляющими свойствами и избирательно действуют на кашлевой центр. Эйкодал³ в дозах 0,005 и 0,02 г действует, по видимому, как общее успокаивающее, в то время как относительно влияния дикодида⁴ в дозах 0,003—0,005 г отмечают, что он хорошо действует на болевые ощущения и кашлевые рефлексы, а также уменьшает отделения из носа при длительном насморке, не вызывая при этом выраженной сонливости.

При катарах и гиперсекреции верхних дыхательных путей *торможение секреции* после применения дериватов кодеинона еще гораздо сильнее выражено, чем после морфия. Физиологический механизм этого уменьшения секреции так же мало выяснен, как соответствующее действие морфия на желудочно-кишечную секрецию.

Для оценки веществ, заменяющих морфин (суррогатов морфина), самый важный вопрос состоит в том, насколько они, аналогично морфину, способны вызвать *привыкание и влечение* к ним, подобно тому, как это наблюдается при *хроническом морфинизме*. При длительном применении у психически предрасположенных к тому людей дело доходит до злоупотребления морфием, причем он принимается уже не для выполнения терапевтического назначения, например для борьбы с болью или кашлем, а из-за сопровождающей действие морфина эйфории. Морфинист пользуется этим средством уже тогда, когда устал или при плохом общем самочувствии; и то и другое от

¹ Dreser, Pflüg. Arch. f. Physiol., 1898, Bd. 72, S. 485; Impens, ibid., 1900, Bd. 78, S. 527.

² Harnack, Münch. med. Woch., 1899; Marshall Brit. med. J., 1902, Okt.; Winternitz, Therap. Monatsschr., 1899, Sept.

³ Freund u. Speyer, Münch. med. Woch., 1917, Nr. 12; Rothschild, ibid., 1917, Nr. 51; Hesse, Zbl. f. inn. Med., 1917, S. 819; Keim, Münch. med. Woch., 1923, Nr. 15.

⁴ Rickmann, Kl. Woch., 1923, Nr. 22; Kleinschmidt, Münch. med. Woch., 1923, Nr. 13; Schindler, Münch. med. Woch., 1923, Nr. 15; Hecht, Kl. Woch., 1923, Nr. 23.

морфина
нение от
средства
вивается
и т. д., н
настояще
фия хара
ражается
прежнее
свое оглу
ние и ожн
кающей по
постепенно
результатом
няются тол
к морфину
что оно спе
средства, а
каковы эйко

Кодеин, по
самым побужда
выраженно эйф
доходит до тяже
шд, эйкодал и
требность в н

Самой собой
ин, и в особе
ного введения
ин и лаудон
Если, таким
развивается мо
ление яда, во
удержания: п
прибега
его состояния
на потребности
аленнее. Случа
грамма морф
зупотреблении

1 sp. Faust, E t t
Joel u. E t t
1931, S. 1
Законположен
(Hellen) веществ
сводку новей
под это о
мена, дион
491).

морфина легко проходит. Следовательно у морфиниста первое уклонение от нормы — *психического* характера: желание ощутить действие средства на центральную нервную систему. Такое привыкание развивается и к другим центрально действующим ядам — снотворным и т. д., но количественно никогда не достигает такой степени, как при настоящей страсти к морфину, кокаину и алкоголю. Далее, для морфия характерно, что при повторном применении «привыкание» выражается еще и в необходимости повысить дозу, чтобы получить прежнее действие; морфин, в особенности у морфинистов, теряет свое оглушающее действие и вызывает только преходящее возбуждение и оживление. Наряду с психическим привыканием, т. е. возникающей потребностью испытать действие этого средства, развивается постепенно и телесное (*körperliche*) привыкание, имеющее своим результатом то, что обмен и реактивная способность клеток изменяются только при применении больших доз. Такое привыкание к морфину можно наблюдать и на животных¹ и показать при этом, что оно специфично и не распространяется на другие успокаивающие средства, а имеет место лишь при близких к морфину веществах, каковы эйкодал, дилаудид и пр.²

Кодеин, паракодин, а также дионин лишены эйфорического действия и тем самым побуждающего влияния к повторному употреблению. Героин, наоборот, выраженно эйфоричен и соответственно этому при повторном употреблении дело доходит до тяжелого состояния, известного под названием героинизма. Дилаудид, эйкодал и дикодид тоже вызывают эйфорию и у слабохарактерных людей — потребность в новых приемах.

Само собой понятно, что все препараты опия, содержащие морфин, и в особенности пантопон, павон и другие годные для подкожного введения препараты опия, могут вызывать морфинизм. Наркофин и лаудонон также вызывают привыкание.³

Если, таким образом, благодаря длительному употреблению средства развивается морфинизм, то как только прервано правильное поступление яда, возникают особенно характерные для морфина явления *воздержания*: плохое самочувствие, слабость, беспокойство. Больной должен прибегать к яду, если хочет добиться одновременно хорошего состояния и способности к умственной работе. У одного человека потребность в повышении дозы развивается быстрее, у другого медленнее. Случаи с продолжительным ежедневным приемом в один-два грамма морфина и даже до четырех в день совсем не редки. При злоупотреблении такими дозами развиваются, раньше или позже,

¹ ср. Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1900, Bd. 44, S. 217.

² Joel u. Ettinger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 115; опыты на крысах: отвыкание происходит гораздо медленнее, чем привыкание: C. Amstler, ibid., 1931, S. 161 — толкование опытов.

³ Законоположения о продаже морфия и других вызывающих привыкание (*Suchtstoffen*) веществ см. у Wolff'a, D. med. Woch., 1929, S. 2102; C. Skibbe сообщил сводку новейших законоположений относительно наркотиков (опьяняющих ядов); под это определение теперь подведены все эфиры и эстеры морфия, а также кодеина, дионина, тебаина, ацедикона, дикодида и эйкодала (Kl. Woch., 1934, S. 491).

тяжелые душевные и телесные расстройства. Поражаются все органы, начиная с кожи, которая становится сухой и ломкой, а иногда, наоборот, склонна к проливным потам; особенно страдает пищеварение. Это — результат торможения секреции желудочно-кишечного канала.¹ Появляются катары желудка и кишек, запоры. Усиленное выделение фосфорной кислоты и пуриновых оснований объясняли повышенным разрушением нервного вещества. Можно доказать глюко-идущие изменения обмена;² развивается исхудание и анемия, иногда в сопровождении альбуминурии и гликозурии. При попытке отучения от морфина появляются характерные явления воздержания: беспокойство и бессонница, плохое настроение с чувством страха и состояниями возбуждения, желудочные расстройства вследствие гиперсекреции,³ объяснимой прорывом долго длящегося морфийного торможения секреции, тошноты, поносы и даже коллапс.⁴

Морфинизм можно излечить только лишением яда. Последнее можно провести или сразу, внезапно, или постепенно, а для смягчения «явлений воздержания» служат многочисленные наркотики не морфийного типа. Однако большинство секретных средств от морфинизма сами содержат морфин, как тривалин, антиморфин, николицин и др.,⁵ и таким образом отвыкание при них только кажущееся. Настоящих средств для отвыкания, действующих антагонистично «явлениям воздержания», не имеется.⁶

Причинами возникновения характерных признаков морфинизма, т. е. того факта, что с течением времени нужно вводить все большие дозы для того, чтобы морфинист наряду с другими терапевтическими результатами мог добиться и желанной эйфории, является повышение способности организма разрушать морфин, а также клеточная нечувствительность мест воздействия, развивающаяся при непре-кращающемся подвозе этого вещества.

Выделение морфина желудочно-кишечным каналом и почками при продолжающемся введении его все более и более падает,⁷ из чего можно заключить, что разрушение морфина возрастает. Этот факт ускоренного обезвреживания алкалоида, конечно, может иметь значение для привыкания, но совершенно невероятно, чтобы громадные переносимые морфинистом дозы, особенно при быстром всасывании из подкожной ткани, могли бы так быстро обезвредиться. Оказалось

¹ Тормозится секреция желудочного и поджелудочного сока: Riegel, Zeitschr. f. klin. Medizin, 1900, Bd. 40, S. 347, а также Bickel u. Pincus, выведения фосфорной кислоты и пуринов: Schübel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 88, S. 1.

² Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 92, S. 68.

³ Schübel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 88, S. 1.

⁴ Явления лишения у собаки: Plaut a. Pierce, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1928, vol. 33, а также Barbour и сопр., содержание воды при морфинизме: Amer. Journ. of Physiol., 1929, vol. 90, и Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1929, vol. 26.

⁵ Joachimoglu, D. med. Woch., 1922, Nr. 1.

⁶ По Adler'y (Kl. Woch., 1930, № 43) внутривенное введение эйфиллина (2 раза по 0,5) значительно ослабляет благодаря обезвоживанию «явления воздержания» от морфия. См. также Biberfeld, Bioch. Zeitschr., 1924, Bd. 122.

⁷ Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1900, Bd. 44, S. 217.

также, что крысы, у которых после тщательной подготовки можно вызвать привыкание к морфину, содержат через некоторое время после инъекции еще такие количества морфина, которые у неподготовленных животных должны вызвать явления тяжелого отравления.¹ Это указывает на *невосприимчивость клеток* центральной нервной системы.² Эта невосприимчивость является выражением того, что изменения обмена, т. е. изменения химического строения клеток ставит малочувствительными к яду, длется дольше, чем собственно действие яда. Это доказывается и иначе: если бы причиной привыкания являлось только усиленное разрушение яда, то все места воздействия яда должны были бы реагировать на яд так, как будто данная доза его стала ниже пороговой. Однако в действительности собаки даже в состоянии сильного привыкания к морфину еще чувствительны: при введении этого яда в дозах, вызывающих у непривычных животных замедление пульса, привычные реагируют на эти дозы таким же образом, что указывает на неослабленное морфийное возбуждение сердечных центров *n. vagi*, хотя одновременно у этих же животных даже после гораздо более высоких доз не наступает, вследствие привыкания, ни наркоза, ни рвоты,³ ни гликозурии.⁴ Кажется, что вообще *возбуждаемые морфием системы* гораздо менее способны привыкнуть к нему, чем *наркотизируемые*.⁵

При хроническом морфинизме, т. е. у человека или животного, привыкшего к морфину или же к алкоголю, по исследованиям *Amsler* с сотрудниками,⁶ анестизирующее действие кокаина и замещающих его средств или ослаблено или вовсе отсутствует. Дело, по видимому, в длительном биохимическом изменении состояния тканей, наступившем вследствие хронического отравления, в данном случае в особенности в изменении чувствительных нервных окончаний роговицы. Между тем при *остром* отравлении опиумом или морфием непривычного к нему животного местно-анестизирующее действие на него кокаина усиливается и удлиняется.⁷

Himmelsbach с сотрудниками под руководством *T. Solimann*⁸ выработали и описали простой и, по видимому, удачный метод экспериментальной количественной проверки (на крысах) и

¹ *Rübsamen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 59, S. 227; *Takayanagi*, ibid., 1924, Bd. 102.

² Ср. *Cloetta*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1903, Bd. 50, S. 453.

³ *Van-Egmond*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 65, S. 179.

⁴ *Luzatto*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1904, Bd. 52, S. 95.

⁵ *Joël u. Ettlinger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 115; *van Dongen*, Pflüg. Arch., 1915, Bd. 162.

⁶ *C. Amsler*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 161; 1933, Bd. 169; *Wien kl. Woch.*, 1935, Nr. 24. Оспаривается *Oelkers*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1935, Bd. 178.

⁷ *Stender u. Amsler*, Festschr. Bürgi, Bern 1932; подтверждено *J. Rödeler*, Diss., Halle 1935, объяснившим это ослабленным разрушением кокаина в тканях, подобно тому как ткань при хроническом морфинизме становится более беззащитной против бактериальной инфекции.

⁸ *C. H. Himmelsbach, G. H. Gerlach, E. I. Stanton*, Journ. of Pharm. a. exp. Ther. 1935, vol. 53.

сравнения привычной склонности (addiction) и выносливости (tolerance) к морфину и родственным ему веществам.

В других случаях привыкания к яду мы также имеем указания на то, что понижение клеточной возбудимости является главным изменением. И здесь тоже можно предположить, что не весь организм в равной мере подвергается изменению своего состояния, делающему его менее способным к реакции. Так, при хроническом алкоголизме не может быть никаких сомнений в клеточном иммунитете, потому что алкоголик, как известно, проявляет повышенную резистентность и по отношению к эфиру, близко стоящему по своему действию к алкоголю, хотя эфир совсем не сгорает в организме.

Повышенная способность организма обезвреживать яды из группы морфина распространяется только на те из них, к которым развивается привыкание, но не на кодеин.¹

Аналогию с морфинизмом представляет потребление опия, будь то курение его или поглощение *per os*. Применение опия как средства самораспущения распространилось из Индии по всей Азии; в Иране и Турции — в форме приемов опия *per os*, в Китае же и всех странах поселения китайцев — в форме курения. При курении опия, для чего в Китае пользуются особо приготовленными экстрактами опия (чанду), часть морфина, путем возгонки, несомненно переходит в дым без разложения. Сообразно с этим опиный дым в опыте на животном оказывает характерное морфийное действие.² Ввиду того, что при курении опия большая часть морфина разрушается, вредное действие проявляется не так скоро, как при приемах опия *per os*. В обоих случаях, однако, со временем наступают симптомы хронического отравления, близкие к явлениям морфинизма.³ Влияние курения опия, которое, согласно многочисленным прежним описаниям, сказывается в эйфории, затуманенном сознании с фантастическими эротическими картинами, с наступающими в конце усталостью и сном, по видимому у разных людей проявляется далеко не в одинаковой мере. Согласно позднейшим⁴ сообщениям, симптомы действия, наверное, несколько преувеличены.

Близкие к морфину алкалоиды встречаются и в других *Paraveraceae*. Наибольшее сходство с морфином обнаруживает хелидонин, встречающийся в растении *Chelidonium majus* и в *Stylophoron diphyllum*. Тетаническая стадия действия морфина у хелидонина отсутствует, но влияние на большой мозг аналогично вызываемому морфином. Кроме того, этот алкалоид парализует, подобно кокаину, чувствительные нервные окончания и изменяет мышцы на месте его приложения.⁵

Среди растений семейства *Fumariaceae*, родственных семейству *Paraveraceae*, следует указать на *Corydalis cava* (Lerchensporn), которая вследствие содержания в ней наркотических оснований, особенно бульбокапнина⁶ $C_{19}H_{29}NO_4$, вызывает как наиболее замет-

¹ Bouma, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1903, Bd. 50, S. 353. Куриные зародыши, судя по опытам Grütter'a (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1916, Bd. 79, S. 337), тоже разрушают морфин и героин, если эти алкалоиды с соответствующими предосторожностями впрыскиваются ■ оплодотворенные и насиженные яйца. Кодеин, наоборот, сохраняется количественно. Опыты с увеличенным и уменьшенным подвозом кислорода указывают на то, что зародыши, только начиная с известной ступени развития, разрушают морфин и героин путем окисления.

² Pott, Bioch. Zeitschr., 1912, Heft 42, S. 67.

³ Bibr, Наркотические средства и человек (Narkotische Genussmittel und der Mensch), Nürnberg 1855.

⁴ Breiro, Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie, 1896, Bd. 33, S. 569.

⁵ H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1892, Bd. 29, S. 397.

⁶ Бульбокапнин применялся с успехом для подготовки ■ ингаляционной анестезии вместо морфина со скополамином: он вызывал глубокий мышечный покой без поражения дыхания и кровообращения.

ный симптом *кататоническую* неподвижность и воскообразное окоченение тела. ¹ Поэтому бульбокапнин, повидимому, с некоторой пользой применяли для успокоения при дрожательном параличе (*paralysis agitans*). ²

Местный мексиканский препарат, с давних пор применяемый там как средство, вызывающее эйфорию, кактус *Anhalonium Williamsi* содержит *пеллотин*, действующий наркотически и тетанизирующе, но у человека он вызывает только легкий гипноз. *Anhalonium Lewinii*, пользующийся у мексиканских туземцев почитанием как предмет культа, кроме других алкалоидов, содержит еще и *мецкалин*, ³ вызывающий опьянение с красочными, пестрыми и обманными зрительными впечатлениями, а после больших доз дающий картину психоза, длящегося несколько часов. ⁴

В качестве веществ, заменяющих морфин, прежде многократно пробовали применять препараты конопли. Под названием *гашиша* на всем Востоке, в Египте и в Индии употребляли для курения и введения *per os* как средство эйфорин экстракты смолы индийской конопли — *Cannabis indica*. Легкая разрушаемость ее действующих начал ⁵ делает понятным то, что поставленные в Европе некоторыми исследователями опыты на себе не всегда давали такие типичные результаты, каких следовало бы ожидать по описанию курения гашиша у жителей Востока. Вызываемое гашишом опьянение отличается от действия морфина преобладанием веселых (радостных) галлюцинаций. Эйфория и полусонные мечты сходны с наблюдаемыми после курения опия. Полученный из гашиша каннабинол вызывает в опытах на животных наркоз и каталепсию. После хронического употребления гашиша развивается «каннабиномания», ведущая во многих случаях, особенно у психопатических людей совершенно так же, как привычное пьянство или курение опия, к общему отупению, лени и т. д. ⁶

Официальна *Herba cannabis indicae*, дозы — до 0,5 и 2,0, далее *Extr. Cannabis ind.* до 0,1 и 0,4. Редко принимается в качестве слабого наркотика.

Скополамин $C_{17}H_{12}NO_4$, называемый также *гиосцином*, левовращающий алкалоид, содержится в различных *Solanaceae*. Химически он очень близок к атропину; в атропине основание тропин — $C_8H_{15}NO$ — эфироподобно связано с троповой кислотой, а в скополамине — с той же кислотой связано очень сходное с тропином основание скополин — $C_8H_{13}NO_2$. Скополамин походит на атропин ⁷ также и по своему действию на многочисленные произвольные органы, вызывая, например, расширение зрачка, прекращение секреций и т. д. Но на центральную нервную систему скополамин действует совсем иначе, чем преимущественно возбуждающий атропин. Скополамин является одним из главнейших успокоительных средств при острых состояниях возбуждения и применяется также для вызывания сноподобного состояния.

¹ F. Peters, *Pharmakologie der Coridalisalkaloide*, Diss., Marburg 1904; A. Fröhlich u. H. H. Meyer, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1920, Bd. 87.

² De Jong u. Schaltenbrand, *Kl. Woch.*, 1924, Nr. 45; D. Zeitschr. f. Neurologie, 1925.

³ Heffter, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1894, Bd. 34, S. 65, u. 1898, Bd. 40, S. 385. Мецкалин является триметоксифенилэтиламиноном, E. Spaeth, *Monatsschr. f. Chemie*, 1921, Bd. 42.

⁴ Behringer, *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie*, 1923, Bd. 86, S. 426; *Der Mezkalinrausch* (мецкалиновое опьянение), Berlin 1927 (подробное описание мецкалинового опьянения).

⁵ S. Fränkel, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1903, Bd. 49, S. 266.

⁶ Warnock, *Journ. of mental Science*, 1903.

⁷ Gnauck, *Charité-Annalen*, 1882, Bd. 8; Wood, *Therapeutic Gazette*, 1885; Kober u. Sohr, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1886, Bd. 22, S. 396; Erb, *Therap. Monatsschr.*, 1887, S. 252.

В *Solanaceae*, особенно ■ *Atropa belladonna* (красавка), в *Hyoscyamus niger* (белена), в *Datura Stramonium* (дурман) и в других видах *Datura*, *Duboisia myrporoides* и в различных видах рода *Scopolia* встречаются близкие друг другу алкалоиды, которые содержатся во всех частях растений, больше всего в семенах и корнях; содержание их доходит до 6%. В этих растениях встречается и скополамин, особенно в семенах *Hyoscyamus*, в листьях *Duboisia myrporoides* и *Datura Metel*. Подобно алкалоидам опия и основаниям хины, эти троповые основания тоже находятся между собой в тесной химической связи и поэтому обнаруживают фармакологическое родство.

Терапевтическим значением скополамин обязан своему центральному действию, отличающемуся от действия атропина гораздо более сильным парализующим влиянием на некоторые центры большого мозга. Уже давно было известно, что экстракт белены (*Hyoscyamus niger*) действует успокаивающе, т. е. иначе, чем содержащиеся в нем атропин и гиосциамин. Нечистые, вероятно, содержащие скополамин препараты гиосциамин многократно с колеблющимся успехом применялись как успокоительные средства у душевнобольных. Скополамином удается вызвать сон или, по меньшей мере, успокоение даже при самых тяжелых состояниях возбуждения тогда, когда не помогают другие снотворные, равно как опий.

Экспериментально установлено, что скополамин действует на кролика едва заметно наркотически; у собак, наоборот, через некоторое время после инъекции действующей дозы наступает более или менее глубокий сон. Перед сном наблюдается ясное беспокойство, очевидно связанное с галлюцинациями и обманами чувств: неверная походка, качание; вообще, чувству усталости и сну предшествует состояние, сходное с опьянением. Человек гораздо чувствительнее к центральному действию скополамина, и уже дозы в 0,5 мг обычно достаточны для успокоения двигательного возбуждения. Обычными, побочными действиями являются расширение зрачка, паралич аккомодации, сухость во рту и горле.

Применяют *Scopolaminum hydrobromicum* (максимальная доза 0,0005! pro dosi 0,0015! pro die (по Ф VII те же дозы*) в виде подкожного впрыскивания, и такая форма применения этого средства очень выгодна при состояниях психического возбуждения. Дозы, которые назначают в качестве успокаивающего средства не возбужденным людям, колеблются около приведенной максимальной дозы. При состояниях психического возбуждения приходится, смотря по обстоятельствам, давать значительно большие дозы — до трех-четырехкратной максимальной разовой дозы.

Хотя и говорят о скополаминовом сне и хотя, в самом деле, при тяжелых состояниях психического возбуждения этим средством можно вызвать сон, все же между действием скополамина и снотворным действием собственно снотворных (*hypnotica*) имеется разница. Ближайшее место воздействия скополамина не лежит в центрах восприятия чувственных ощущений, влиянием на которые обуславливается сон, вызываемый действием истинных снотворных средств, но скополамин в первую очередь снимает возбуждение двигательных центров.¹

¹ Местом воздействия может быть являются базальные ганглии (узлы на основании мозга). В и г г а. S n a v e l y, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1926, vol. 23.

Начал
стаблени
исчезает;
дыхание
храпящим
больные е
щения и т
часто пред
Скопол
с явления
ном парали
в качестве
Опасност
нии действи
ного коллап
или летальн
опытами на
действующие
умирая. Одн
различна. з
вероятно явл
трального де
Это объясн
то частично с
родственных ал
из этих алкало
Так, *Atropa Bell*
слабее расширя
возбуждающим с
скополамина в к
тивополотно дей
алением (коричне
привлеченных к
Получаемый
ген, а именно —
идит в правое
мина нередко
овные количес
слабее. в
Практическое
ида, вызываемое
Секретные сре
например, сре
О. K l a u b e
жидина, пови
1926, Nr. 51.
K o s c h n a n
Cherapie der
C h e e r t

Начальное действие скополамина сказывается прежде всего расслаблением мускулатуры; у пациентов двигательное беспокойство исчезает; больные принимают расслабленное, пассивное положение, дыхание вследствие расслабления надгортанника становится слегка храпящим, речевые движения расстроены. Однако в этой стадии больные еще находятся в сознании, воспринимают зрительные ощущения и т. д. Только позже это состояние переходит в сон, которому часто предшествуют обманы чувств, галлюцинации и бред.

Скополамин применяется¹ с успехом при нервных заболеваниях с явлениями двигательного возбуждения, особенно при *дрожательном параличе* (*paralysis agitans*), а также в комбинации с морфином в качестве наркотика при хирургических операциях.

Опасность применения скополамина заключается в распространении действия на дыхательный центр,² а также в возможности сердечного коллапса. Однако расстояние между снотворными и токсическими или летальными дозами скополамина поразительно велико (доказано опытами на собаках и наблюдениями на человеке). Собаки, у которых действующие дозы начинаются с 0,001, переносят иногда до 1,0, не умирая. Однако у человека чувствительность, повидимому, очень различна.³ Колеблущаяся выносливость больных к этому средству вероятно является главнейшей причиной того, что результаты центрального действия скополамина бывают столь различны.

Это объясняли различием в силе действия разных препаратов. Может быть это частично связано с трудностью выделить совершенно свободный от других родственных алкалоидов скополамин из различных видов *Solanaceae*. Некоторые из этих алкалоидов обладают иным, а часто даже противоположным действием. Так, *Atropa Belladonna* содержит вместе со скополамином еще апоатропин, гораздо слабее расширяющий зрачок и очень ядовитый, действующий центрально сильно возбуждающим образом. Этот яд, как кажется, иногда встречается в препаратах скополамина в качестве примеси.⁴ В присутствии этой опасной и влияющей противоположно действию скополамина примеси легко можно убедиться⁵ восстановлением (коричневое окрашивание) нескольких капель марганцовокислого калия, прибавленных к раствору.

Получаемый из лекарственного сырья скополамин оптически активен, а именно — он вращает влево. При некоторых условиях он переходит в правовращающую форму, и в старых растворах l-скополамина нередко имеется неактивная смешанная форма, содержащая равные количества l- и d-основания; в этом случае и сила действия вдвое слабее.⁶

Практическое значение имеет усиление действия малых доз морфина, вызываемое комбинацией его со скополамином. Этот синергизм

¹ Секретные средства против паркинсоновой болезни также содержат гиосцин, как, например, средство Bonneville'я.

² O. Klauber, Münch. med. Woch., 1911, Nr. 41, одновременное введение эфедрина, повидимому, значительно уменьшает опасность: Kreitmair, ibid., 1926, Nr. 51.

³ Kochmann, Arch. int. de Pharmacodynamie et de Thér., 1904, vol. 12, p. 99; Therapie der Gegenwart, Mai 1903; Sachs, Berl. kl. Woch., 1912, Nr. 30.

⁴ Kober, Zeitschr. f. Krankenpflege, 1905, Bd. 27, Nr. 2.

⁵ Kessel, Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thér., 1906, vol. 16, p. 1.

⁶ Cushny a. Peebles, Journ. of Physiol., 1905, vol. 32.

может быть экспериментально доказан для различных видов животных и даже для таких, на которых один скополамин даже в больших дозах наркотически не действует. При этом суммируются моторно-тормозные, вызывающие вялость эффекты действия обоих ядов. Действие собственно снотворных средств, ослабляющих главным образом центростремительные возбуждения, повидимому, заметно не усиливается от скополамина.¹ Однако действие брома, оглушающего в виде бромидов кортикальную моторную зону, скополамином усиливается.²

Соли брома. Действие солей брома сходно с действием на большой мозг собственно снотворных. Бромистые соли различных щелочных металлов действуют на организм фармакологически одинаково.

Вскоре после открытия брома и бромистых солей (1826) стали применять бром с терапевтическими целями, сначала для замены химически сходного с ним иодистого калия. При этом быстро выяснилась его недействительность при сифилисе, но зато обнаружилось его действие как средства, успокаивающего нервную систему. В 1864 г. его впервые применили при некоторых видах бессонницы,³ а вскоре затем и при эпилепсии.⁴

Соли брома в крепких растворах⁵ раздражают ткани. Разведенные растворы переносятся без резких симптомов раздражения и быстро всасываются. Только очень большие дозы, например 10,0, вызывают у человека, кроме остающегося соленого вкуса, чувство теплоты и давления в желудке, некоторую оглушенность и нарушение восприятий и речевых движений. Кроме того, после таких больших доз исчезает рефлекторная возбудимость нёба, зева и задней стенки глотки.⁶ Следовательно соли брома нельзя рассматривать как снотворные в собственном смысле этого слова, так как терапевтические дозы в 1,0—2,0 не вызывают у здорового человека состояния, сходного с нормальной сонливостью и усталостью. Ионы брома лишь понижают патологическую возбудимость центральной нервной системы и преимущественно определенных областей мозга. Для этого нужна достаточно большая концентрация этих ионов в крови. Очень большими дозами удается вызвать глубокий сон и наркоз у морских свинок и крыс, не так легко у кроликов;⁷ сон при этом наступает спустя продолжительное время и длится очень долго.

Твердо установлено благоприятное действие приема брома на число и силу припадков эпилепсии. Для понимания этого терапевти-

¹ Lendle, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 143.

² Mehes, Wien. kl. Woch., 1926; E. P. Pick, ibid., 1927; см. также Bürge, D. med. Woch., 1910, Nr. 1; Madelung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62, S. 409.

³ Henri Behrend, Lancet, Mai 1864, p. 607.

⁴ Vigouroux, Gaz. des hôpitaux, 1864; Voisin, Bull. de thérapeut., 1866.

⁵ См. действие солей на обмен, т. II.

⁶ Krosz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1877, Bd. 6, S. 1.

⁷ Januschke u. Inaba, Zeitschr. f. d. exp. Med., 1913, Bd. 1, S. 129; Med. Klinik, 1932, Nr. 33 (Опровержение данных Hermann'a u. Freund'a, Kl. Woch., 1931, Nr. 27).

ческого действия важно учесть, что даже такие дозы, которые у нормальных животных еще совсем не могут вызвать сноподобного состояния, уничтожают судорожное действие камфоры и кокаина, т. е. защищают высшие мозговые центры от токсического перевозбуждения в то время как против таких ядов, как, например, стрихнин, бромные соли не действуют.¹

В опыте на животных можно показать, что бромистый калий в больших, но еще не отравляющих дозах, особенно при продолжительном введении его, в высокой степени понижает электрическую возбудимость двигательных центров большого мозга у собак. В то время как у не подвергавшихся предварительно воздействию брома собак раздражение коры мозга токами определенной силы всегда вызывает общие эпилептиформные судороги, т. е. эффект раздражения распространяется от раздражаемых центров на всю двигательную область, бромистый калий устраняет возможность вызвать путем раздражения коры общие судороги.²

При пропускании переменных токов через череп подопытного животного, ведущих при достижении определенной пороговой величины к «эпилептическому приступу», оказалось, что животные после четырнадцатидневного употребления брома стали нечувствительны к такой силе тока, которая до обработки бромом неизбежно вела к приступу. После прекращения введения брома чувствительность опять скоро возрастала, и через неделю снова была достигнута прежняя пороговая величина. Следовательно здесь, как и при человеческой эпилепсии, была нужна определенная степень насыщения солью брома, для того чтобы понизить возбудимость кортикальных судорожных центров по отношению к воздействиям, искусственно вызывающим эпилепсию.³

Мы не имеем более подробных сведений о природе успокаивающего действия, оказываемого солями брома при состояниях нервного возбуждения.

Психофизический анализ у здорового человека указал только, что влияние бромистых солей на измеримые психические процессы очень сильно отличается от действия собственно снотворных средств, причем после доз в 2,0—4,0 восприятие чувственных впечатлений не понижается и не обнаруживается затруднений в возникновении двигательных процессов.⁴ В противоположность этому бром благоприятно действует на интеллектуальную деятельность, в особенности тогда, когда ее течение перед введением брома было нарушено яркими неприятными ощущениями, состояниями «внутреннего напряжения».

При повышенной возбудимости артериосклеротиков бромиды ведут к успокоению и сну.⁵

Для лечения эпилепсии дается ежедневно 5,0—10,0 и больше: после таких доз и у здорового можно доказать ясное влияние на чувствительные и двигательные функции большого мозга.

Благоприятное терапевтическое действие наступает только при известной степени насыщения организма солями брома. Когда такое

¹ Januschke u. Masslow, Zeitschr. f. d. g. exp. Med., 1914, Bd. 4; Meyer-Nobel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 130, пикротоксиновые судороги у голубей тормозятся NaBr; наркоз от NaBr снимается хлористым натрием.

² Albertoni, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1882, Bd. 15, S. 248; Bikes u. Zbyszewski, Pflüg. Arch., 1914, Bd. 158, S. 235.

³ Schilf, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1922, Bd. 28, S. 127.

⁴ Löwald, Kräpelins psychophysische Arb., Bd. 1, Ausg. 4.

⁵ Homburger, Therapie d. Gegenwart, 1904, S. 302.

насыщение достигнуто, то терапевтический эффект наблюдается еще некоторое время и после прекращения лечения бромом. Объясняется это тем, что соли брома не выводятся полностью мочой в ближайшие 24—36 часов после введения их. Выведение хотя и начинается вскоре после поступления, но в первые 24—36 часов бром в моче появляется в количестве только от десятой до четверти введенной дозы; через 20 дней после прекращения лечения выведение еще не закончено.¹ Следовательно соли брома на долгое время задерживаются в организме.

Сначала выводится с мочой только от 10 до 48% дневной дозы — смотря по величине диуреза. При продолжающемся подвозе брома выведение со дня на день возрастает, пока, например, после семнадцатидневного введения по 7,0—8,0 NaBr не установится состояние бромного равновесия, при котором организм ничего не задерживает из дозы соответствующей величины, и введение и выведение покрывают друг друга.²

Во время бромного лечения бромистые соли в больших количествах циркулируют в крови. Содержание хлора в крови при этом соответственно уменьшено, значит бромистые соли вытесняют хлориды.³ Однако не весь хлор одинаково легко вытесняется и замещается в тканях бромом; повидимому вытеснение происходит тем труднее, чем прочнее хлор связан в тканях химически или физически.⁴ Наиболее богатые хлором ткани содержат много легко отщепляемого хлора в виде хлоридов; именно в этих тканях после введения солей брома он содержится в наибольшем количестве.

Так как при этом бромиды частично берут на себя роль хлоридов, в желудочном соке появляется, например, вместо хлористоводородной⁵ кислоты бромистоводородная, и отношение брома к хлору в желудочном соке может служить мерой достигнутого организмом насыщения бромом.⁶ То же относится и к легко устанавливаемому отношению брома к хлору в моче,⁷ которое всегда соответствует отношению обоих галоидов в крови.⁸ Так как почка вместе с введенным бромидом всегда выводит и хлорид, то с введением брома всегда

¹ Féré, Herbert et Peyrot, Comptes rendus de la Soc. de Biol., 1892, p. 513; Nencki u. Schoumow-Simanowsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1893, Bd. 34, S. 313; Pflaumer, Diss., Erlangen, 1896.

² См. об этом особенности у Wyss, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1906, Bd. 55, S. 266 u. 1908, Bd. 59, S. 186; E. Frey, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 8, S. 29; Laudenheimer, Neurol. Zbl., 1897, S. 538; Fessel, Münch. med. Woch., 1899, S. 1270; Hondo, Berl. kl. Woch., 1902, S. 205.

³ Ellinger u. Kotake, Mediz. Klinik, 1910, Nr. 38, S. 1474.

⁴ Bernoulli, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1913, Bd. 73, S. 355; ср. H. B. van Dyke a. A. Baird Hastings, J. of biol. Chem., 1931, vol. 92. Хлориды крови заменены бромидом на две трети.

⁵ E. Külz, Zeitschr. f. Biol., 1887, Bd. 23, S. 460; Nencki u. Schoumow-Simanowsky (Ненцкий и Шумова-Симановская) см. выше.

⁶ Hoppe, Zbl. f. Neurologie, 1906, S. 994.

⁷ E. Frey, см. выше и D. med. Woch. 1910, Nr. 33.

⁸ Соответственно этому почка, вероятно, частично обратно всасывает бромид так же, как хлорид в петлях, что могло бы объяснить длительность выведения. E. Frey, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 163, о том же Hastings с сотр., J. of biol. Chem., 1932, vol. 94.

связана потеря хлора. Наоборот, при насыщении бромом доставка хлора всегда усиливает выведение брома.¹ Практически важно то, что соответственно этому и наступление терапевтически действующего накопления брома зависит от одновременного введения хлора. Лечебный результат при эпилепсии достигается быстрее и меньшими дозами брома, если эпилептик получает во время лечения бромом бедную солью диету.² Однако и бромизм легче наступает при бедной NaCl диете.

Если вытеснение хлоридов бромом перейдет известные пределы, то наступают явления отравления. Бромизм складывается при этом из местного раздражающего действия выделяющегося брома (акне, катар слизистых оболочек) и общего (резорбтивного) действия. Последнее (апатия, ослабление памяти, тупость) зависит главным образом от недостатка хлора,³ но некоторую роль играет и ядовитое действие ионов брома.⁴ Развивающиеся при хроническом введении брома симптомы отравления являются не столько результатом действия брома, но также и следствиями недостатка хлоридов, нарастающего по мере поступления в организм брома. Это вытекает из того, что в опыте на животном одним только лишением хлора вызываются совершенно сходные симптомы. Таким образом бром не может заменить хлор в организме для всех его функций. В мозгу отравленных бромом животных можно обнаружить наличие брома в виде растворимых и липоидах соединений;⁵ это показывает, что в организме животного образуется из бромида путем окисления молекулярный бром, который может затем перейти в органическое соединение. Сравни такие же соотношения при иодидах (см. примечание т. II, стр. 109). Отношение хлора к бромю постоянно и для органов, например для мозга, так же как и для крови, с той лишь разницей, что бромом хлор вытесняется только из хлоридов, т. е. соединений, где он слабо связан, тогда как более прочно связанный хлор, содержащийся в комплексных ионах, не вытесняется.⁶

Обильное введение поваренной соли проявляет при бромизме лечебное действие благодаря ускоренному выведению накопленного брома и возмещению вытесненного ранее хлора.

Выведение брома мочой при этом усиливается только хлоридами, но не солями с другими анионами, например, ацетатами.⁷

Для лечения бромом применяются главным образом бромистые соли щелочных металлов, сила действия которых, естественно, зависит от содержания в них брома. Бромистый калий (*Kalium bromatum*) — белые кристаллы, легко растворимые в воде (содержат около 67% брома); бромистый натрий (*Natrium bromatum*, кристаллический, еще легче растворимый в воде порошок) содержит 77% брома; бромистый аммоний (*Ammonium bromatum*) — 81% брома. Для того чтобы

¹ v. Wyss, D. med. Woch., 1908.

² Об этих отношениях у эпилептиков см. Markwaller, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 81, S. 130.

³ v. Wyss, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 59, S. 186; D. med. Woch., 1913, Nr. 8; Grünwald, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 60, S. 360; Jödicke, Zeitschrift f. d. ges. Neurol. u. Psych., 1911, Bd. 5, H. 3.

⁴ Januschke u. Inaba, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1913, Bd. 1, S. 129; Januschke u. Masslow, ibid., 1914, Bd. 4, S. 149; Januschke, Ther. Monatschrift, 1913.

⁵ Oppenheimer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1921, Bd. 89, S. 29.

⁶ Bernoulli, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1913, Bd. 73, S. 355; van Dyke u. A. Hastings, см. выше.

⁷ Landenheimer, Zbl. f. Neurologie, 1910, S. 461; Ellinger u. Kotake, Med. Klin., 1910, Nr. 38, S. 1474.

избегнуть желудочных расстройств, лучше принимать соли брома с большим количеством воды (0,5—2,0 г pro dosi, до 15,0 г pro die). Разведенный раствор смеси всех трех солей вместе (бромистый калий и бромистый натрий в равных количествах, бромистый аммоний в половинном), насыщенный углекислотой, продается под названием эрленмейеровской бромистой воды (Erlenmeyersches Bromsalzwasser). Часто применяется шипучая смесь бромистых солей (бромистая соль Sandow'a).

* В лаборатории И. П. Павлова в течение ряда лет производились исследования действия солей брома на высшую нервную деятельность.

Уже Никифоровским (Дисс., 1910), впервые применившим метод условных рефлексов при исследовании действия брома на нервную деятельность, было установлено под влиянием брома значительное повышение тормозных процессов, что Никифоровский, в согласии с обычным взглядом на действие брома, объяснял понижением возбудимости нервной системы, вызываемым этим веществом.

Дальнейшие исследования М. К. Петровой, Л. Н. Федорова и др. показали, «что прежний взгляд относительно механизма действия брома на кору больших полушарий в смысле понижения ее возбудимости неправилен по существу ввиду первичного отношения брома к тормозному процессу, а не к возбудительному, на который бром действует вторично путем положительной индукции, несколько усиливая и его, так как положительные рефлексы под влиянием брома не понижаются, а повышаются, и нервная деятельность регулируется».

Эти данные получены как результат опытов на собаках, представляющих различные виды патологического состояния нервной деятельности, а именно:

1) на животных, у которых экспериментально вызывались при трудных условиях противоположные нервные процессы возбуждения и торможения, в результате чего получался срыв нервной деятельности, и животные переставали нормально реагировать на условные возбуждающие и тормозные раздражители.

Этот срыв проявлялся различно у животных возбудимого типа и таких, у которых в норме преобладали тормозные процессы. В первом случае указанная выше экспериментальная обработка животных вела к патологическому состоянию их нервной системы с преобладанием возбуждительно-раздражительного процесса, во втором — к исчезновению или крайнему ослаблению ранее прочно выработанных рефлексов.

Действие брома в этих двух случаях оказалось также резко различным.

В то время как в первом случае у животных возбудимого типа применение брома быстро приводило животных к норме, причем результат нередко оставался и длительным, во втором случае у животных слабо возбудимого типа введение брома вовсе не давало никакого результата.

2) Другая категория опытов (Петрова, Макаров, Яко-

б. л. е. в. а.) б
риментальн
Примене
Объяснить э
Средние доз
дающих дн
ного процесс
остальной ко
тическое сост
3) Третья
дена на соба
бром возвра
новилась нор
ная деятельн
Как упомя
Петрова,
показали, во-л
брома, примен
этом было выя
щей требуютс
системой — ма
явиться показа
Во-вторых, на
чайной большой
от 0,001 до 6,0
Исследования
ными невротами
больных неврас
до 0,15, 1—3 раз
ободряющие резу
(М. К. Пет
солей брома на
применении их н
В целях устрани
органических соедине
зей брома. Однако
этикет гораздо мень
и с меньшим ко
с жиру с содер
чайная лож
в 33% — в мен
соединения бр
в порошках по
брома], а также
бромальбацид
также соединение
уреаброл
органических сое
suknesht,

в л е в а) была поставлена на собаках, у которых в результате экспериментальных воздействий развилось гипнотическое состояние.

Применение брома у этих животных возвращало их к норме. Объяснить это по И. П. Павлову возможно следующим образом. Средние дозы брома, дающие излечение, в отличие от малых доз, дающих диффузное угнетение коры, ведут к концентрации тормозного процесса в специальных тормозных пунктах и к освобождению остальной коры от разлитого торможения, обуславливающего гипнотическое состояние.

3) Третья категория опытов (М. К. Петрова) была произведена на собаках-кастратах. При надлежаще подобранной дозировке бром возвращал собак в прежнее нормальное состояние, причем становилась нормальной и нарушенная кастрацией условная рефлекторная деятельность.

Как упомянутые исследования, так и позднейшие работы (М. К. Петрова, М. А. Усиевич, С. И. Гальперин и др.) показали, во-первых, чрезвычайную важность правильной дозировки брома, применяемого при лечении экспериментальных неврозов. При этом было выяснено, что для животных с сильной нервной организацией требуются большие дозы, а для животных со слабой нервной системой — малые дозы, и таким образом эффект от брома может явиться показателем силы нервной организации данного животного. Во-вторых, на основании тех же исследований выяснился чрезвычайно большой диапазон требуемой в различных случаях дозировки от 0,001 до 6,0—7,0 в день.

Исследования над действием брома у животных с экспериментальными неврозами послужили основанием и для применения у людей, больных неврастенией, бромистых солей в относительно малых дозах, по 0,15, 1—3 раза в день, причем в ряде случаев получились вполне ободряющие результаты.

(М. К. Петрова. Новейшие данные о механизме действия солей брома на высшую нервную деятельность и о терапевтическом применении их на экспериментальных основаниях. 1935.) *

В целях устранения бромизма в недавнее время введено в терапию много органических соединений брома, причем утверждают, что они предпочтительнее солей брома. Однако не нужно забывать, что эти суррогаты бромистых солей содержат гораздо меньше брома, так что отсутствие явлений интоксикации объяснимо и меньшим количеством вводимого брома. Так, применяются соединения брома с жиром — бромипин (Bromipin), продукт присоединения брома к сезамовому маслу с содержанием 10% брома, по 3—8 чайных ложек в день при эпилепсии (1 чайная ложка соответствует 0,52 бромистого калия), а с содержанием брома в 33% — в меньших дозах или в таблетках по 1,2. Употребляются также кальциевая соль дибромбегеновой кислоты [сабромин (Sabromin) — с 30% брома], далее — соединения брома с белками [бромейгон (Bromeigon), бромглидин (Bromoglidin) в порошках по 1,0—2,0 до 8,0 pro die] и с клеем [бромоколл (Bromocoll) с 20% брома], а также и с гексаметилентетраминол, бромалин (Bromalin) с 32% брома, бромальбацид (Bromalbacid), содержащий около 10% брома. Предлагаюсь также соединение бромистого кальция с мочевиной, содержащее 36% брома под названием уреабромин (Ureabromin). До сих пор не доказано преимущество этих органических соединений над солями брома.¹ Под названием седоброла

¹ Gutknecht, Zeitschr. f. kl. Med., 1913, Bd. 78, S. 64, о том, в какой

(Sedobrol) продается в таблетках смесь бромистого натрия с растительными экстрактами; она предназначена как замена NaCl при приготовлении супа, для того чтобы замаскировать неприятный вкус бромистой соли и одновременно уменьшить введение поваренной соли.

Содержащие бром снотворные [бромурал (Bromural), нейронал (Neuronal), адалин (Adalin) и т. д. (стр. 132)] по своему действию не имеют ничего общего с бромом. Скорее они действуют как растворимые в липоидах снотворные средства группы алкоголя, а именно в виде нерасщепленных молекул.

Наоборот, адамон (Adamon), содержащий 35% брома — борнеоловый эфир дибромдигидрокоричной кислоты, применяющийся в дозах 0,5—1,0 в качестве успокаивающего средства, надо рассматривать как препарат брома.¹

Некоторые неорганические вещества,² содержащиеся в животном организме как его *нормальная составная часть*, могут также при известных условиях, а именно — когда они вводятся соответствующим образом, привести своеобразно избирательно в покойное состояние некоторые части центральной нервной системы, подобно истинным снотворным средствам. Среди них особого внимания заслуживают нейтральные соли магния и кальция. Эти ионы всасываются слизистой желудочно-кишечного тракта, за некоторыми исключениями,³ так медленно и в столь малом количестве, что этого достаточно лишь для поддержания их нормального содержания в тканях тела, причем не наступает заметного ненормального общего действия, но после парентерального введения такое действие наблюдается.

Если животному ввести в вену или подкожно достаточное количество раствора *хлористого* или *сернокислого магния*, то животное быстро приходит в парализованное состояние, причем постепенно поражаются все части нервной системы, теряющие свою возбудимость.⁴ У млекопитающего, в первую очередь, оглушается *большой мозг*, орган сознательных восприятий, и спинной мозг, так что наступает глубокий сон с полным исчезанием всех рефлексов. Базальные центры дыхания, кровообращения и регуляции обмена веществ остаются в это время еще существенно незатронутыми; впрочем температура тела заметно падает, как и при всяком глубоком наркозе.⁵ Вскоре, однако, проявляется усиливающийся курареподобный паралич конечностей и туловища. У лягушки с самого начала преобладают явления периферического *курареподобного* паралича. Беспозвоночные животные в рас-

мере образуются бромистые щелочи после введения органических препаратов брома см. Bilinski, Therap. Monatsschr., Febr. 1910; Bergmann, ibid., April 1910.

¹ v. Rad, Therapie d. Gegenwart, 1912, S. 93.

² Об изменившемся содержании брома в крови: H. Zondek u. Bier, Kl. Woch., 1932, Nr. 15.

³ См. Kofler u. Fischer, Опыты при воздействии сапонины на мышей и лягушек, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 130; Langescker, ibid., 1928, Nr. 136; Med. Klin., 1929, Nr. 9; растворимый в липоидах MgCl₂ всасывается кишечником травоядных с помощью желчи. См. также Lieben, ibid., 1929 Bd. 144.

⁴ S. J. Meltzer a. J. Auer, Amer. Journ. of Physiol., 1905/6, vol. 14—16; Journ. exp. Med., 1906, Bd. 8.

⁵ J. Schütz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1916, Bd. 79.

творях магния парализуются без судорог и становятся неподвижными.¹ Клетки растений тоже повреждаются.²

Парализующее действие магниезиальных солей получило практическое применение,³ особенно при симптоматическом лечении мышечных судорог. Так, например, при раневом столбняке ежедневно вводят подкожно 30—60 см³ 25% раствора кристаллической соли ($MgSO_4 + 7H_2O$) 5—8 дней подряд, или, в особо угрожающих случаях, впрыскивают около 10 см³ 15% раствора интралимбально.⁴ Оправдало себя также внутривенное введение 3% раствора этой соли при столбняке. Хирурги вводят растворы магния и *per rectum* в соединении с наркотиками, повидимому с хорошими результатами.

Для вызывания и поддержания наркоза необходимо постоянное достаточное содержание ионов магния в крови (около 0,1—0,12‰ Mg),⁵ т. е. действие достаточной массы, вероятно связанное с обоюдным сдвигом ионов кальция и магния, так как магниезиальный наркоз почти моментально снимается внутривенным введением солей Ca и усиливается отнятием его (с помощью введения оксалата).⁶

В лимфатические пути нервов и к нервным клеткам попадают из крови только следы трудно диффундирующей магниезиальной соли, и при помощи весового анализа не удалось найти обогащения магнием мозга после однократного отравления им, а после повторного такое обогащение могло быть констатировано только в слабой степени.⁷

Хлористый кальций и другие растворимые соли кальция, впрыснутые в ткани, вызывают распад и некроз последних, а потому их необходимо вводить внутривенно⁸ для того, чтобы вызвать ясный резорптивный эффект. После такого вливания у здорового человека наступает немедленно общее быстропреходящее ощущение жара в коже и слизистых оболочках, которое является выражением свое-

¹ T. Tullberg, Verh. biol. Ver., Stockholm 1891.

² Emmerich u. Loew, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, 1914, Bd. 77.

³ T. Kocher, D. med. Woch., 1914; Stadler, Berl. kl. Woch., 1914; Falk, D. med. Woch., 1914; Bruno Krause, Diss., Rostok 1915.

⁴ J. Markwalder, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1916, Bd. 5, S. 150; W. Straub, Münch. med. Woch., 1915.

⁵ J. Markwalder, см. выше; J. Schütz, Zeitschr. f. Balneol. u. Klimat., 1914, Bd. VII.

⁶ J. Meltzer a. J. Auer, Amer. Journ. of Physiol., 1908, Bd. 21; J. Schütz, см. выше, и Wien. kl. Woch., 1913; Starkenstein, Wien. kl. Woch., 1913; Gates u. Meltzer, Zbl. f. Physiol., Bd. 27. Повреждение

растительных клеток тоже снимается подвозом Ca (O. Loew). Физико-химическое объяснение антагонизма пытались дать: A. D. Hirschfelder a. E. R.

Series, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 29; Wiechmann, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 182, и Baumecker, Bioch. Zeitschrift., 1923, Bd. 142.

⁷ J. Schütz, см. выше; Gensler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 78, S. 317; Mansfeld u. Bosanyi, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 152, S. 75.

Нормальное содержание Mg в сухой массе мозгового вещества составляет у человека около 0,6—1%, у собаки 0,3‰ (Gensler u. Mansfeld), у человека около 0,25‰; Geoghegan, Zeitschr. f. phys. Chemie, 1878, Bd. II.

⁸ Исключение составляет глюконовокислая соль Ca $[OOC(CH_2OH)_4CH_2OH]_2$, которая в 10% растворе внутримышечно переносится без заметного вреда; см. E. Rothlin, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1929, Bd. 70.

образного кратковременного периферического возбуждения нервов, воспринимающих температурные изменения. ¹ Других ясно заметных общих явлений не наблюдается, кроме тех случаев, когда в опыте на животном — кошке или собаке — вводятся большие токсические дозы (свыше 0,25 CaCl₂ на килограмм). В таком случае может быть непосредственно парализовано сердце или развивается особый вид мышечной слабости, прежде всего в задних конечностях — паралич, который через несколько часов может привести к смерти. Удивительно, что при этом заметно не ослабляется сознание животных, но ослабляются стремление к движениям и проявления аффектов. ² Специфическое для кальциевых солей успокаивающее и одновременно *утомляющее действие* особенно ясно проявляется на животных, у которых удален большой мозг и corpus striatum до thalamus'a.

Такие животные приводятся инъекциями нетоксических доз кальциевых солей в особый вид легкого сна (покой, переносят положение на боку). ³ Но если *высшие отделы* мозга не повреждены, то животные остаются бодрыми и веселыми, из чего как будто вытекает, что соли кальция в *высших областях* мозга действуют на движения слегка возбуждающим, а в более *низких* (глубоких) — тормозящим образом. Это весьма примечательно и подтверждается следующими двумя наблюдениями: 1) упоминавшееся ранее пробуждение из магниевого наркоза путем введения кальция у «таламусных» животных гораздо менее ясно выражено, и оно *настолько слабее*, что за ним может последовать у этих животных даже значительное усиление сонного покоя и 2) при местном введении очень небольшого количества соли Ca (0,2—2,0 мг) непосредственно в область tuber cinereum животные сейчас же погружаются в многочасовой сон. ⁴

Соли калия (K) так же трудно, как соли Ca и Mg могут вызвать общее острое отравление через желудочно-кишечный канал, хотя они всасываются слизистыми оболочками легко. Выделение из крови в тканевые депо (например кожу) и в мочу происходит так быстро, что в крови не получается ядовитых концентраций. ⁵ Введенные внутривенно в достаточном количестве и с достаточной быстротой калийные соли являются быстро парализующим ядом как для *сердца* (стр. 381), так и для центральной нервной системы, но очень малые количества, введенные непосредственно в область infundibulum, вызывают *возбуждение и беспокойство*. ⁶ Смерть наступает при содер-

¹ Hirschsohn u. H. Maendel, Wien. Arch. f. inn. Med., 1922, Bd. 4.

² Описание и анализ (коллоидное действие) W. Heubner'a, Gött. Nachr., 1924; Biochem. Zeitschr., 1931, Bd. 234. О хроническом действии кормления кальцием см. т. II, стр. 108, 109, прим. 6 и 135 и примечан. 4.

³ S. Jamawaki, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 136.

⁴ Demole, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 120; относительно Ca в крови при наркозах: Cloetta u. Thomann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 103, и Cloetta u. Brauchli, ibid., 1926, Bd. 111.

⁵ T. Hald, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 53.

⁶ Demole, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 120; Cloetta u. Fischer, ibid., 1930, Bd. 158.

жании калия в плазме крови в количестве 0,07—0,08% K_2O вместо 0,025—0,03% в нормальной плазме. Ядовитость ионов калия при таком небольшом повышении их концентрации в плазме интересна также потому, что у животных с богатыми калием эритроцитами (например у травоядных)¹ случайно вызванный сильный гемолиз может освободить такие значительные количества калиевых солей, которые вызывают смертельное отравление.

Группа алкоголя. Разобранные ранее группы оглушающих (угнетающих) средств позволили нам познакомиться с веществами, действующими по преимуществу на центральную нервную систему животных, оказывая на нее парализующее действие. Но у растительных организмов эти вещества не вызывают соответственно сходного угнетающего действия. Теперь мы подходим к большой группе совсем другого рода веществ, которые действуя тоже по преимуществу угнетающе, влияют на нервную систему не только позвоночных, но и всех других животных, а также и на всякую живую протоплазму: это — так называемая группа *этилового алкоголя*. Этим несколько произвольно выбранным названием мы обозначаем собственно все индифферентные органические растворимые в липоидах соединения углерода, за исключением нелетучих и совершенно нерастворимых в воде, а потому не всасывающихся углеводов. Сюда относятся простые и замещенные углеводороды, спирты, альдегиды, кетоны, эфиры, сложные эфиры, амиды кислот, замещенные мочевины и т. д.

Из этого беспредельного ряда соединений заслуживает внимания, с точки зрения врачебного применения, лишь ограниченное число веществ, которые, смотря по длительному или преходящему характеру их угнетающего действия, обозначаются или как снотворные и успокаивающие (Hypnotica и Sedativa) или как наркотические средства (Anaesthetica). Во главе обеих групп стоит, так сказать, в качестве общего предка, как их общий химический и фармакологический предшественник, *этиловый алкоголь*, относящийся по своему основному действию к снотворным и к наркотикам.

Алкоголь — C_2H_5OH — образуется из сахара при дрожжевом брожении. Если в бродящей жидкости образуется около 18% алкоголя, брожение останавливается, но может снова начаться при разведении ее водой. Следовательно дрожжевые клетки оглушаются, парализуются определенным содержанием спирта в окружающей жидкости. Это парализующее действие алкоголя простирается, как учит наблюдение, на все живые организмы.

Во многих, хотя безусловно не во всех случаях, мы видим, что парализующему действию вещества предшествует начальное его возбуждающее действие. Нам нужно проверить, относится ли это к алкоголю. Действительно, первыми и вначале единственными бросающимися в глаза симптомами у человека являются повышенная потребность в разговоре и движении, усиленное дыхание, ускоренный

¹ Красные шарики кролика, свиньи и лошади содержат около 0,5%, человеческие — 0,37—0,43%, кошачьи и собачьи только 0,02—0,03% K_2O .

пульс, покраснение лица, все признаки «возбуждения», за которыми только после введения больших доз следует общее угнетение, усталость, замедленное дыхание и кровообращение, ослабление всех рефлексов.

Можно установить, что первичное изменение, вызывающее возбуждение, захватывает полушария большого мозга; что явления возбуждения тем слабее, чем меньше развит большой мозг, а если он удален у животного, то явления возбуждения вовсе отсутствуют.¹

О сущности этого возбуждения много спорили. Нужно прежде всего разъяснить самое понятие возбуждения. Каждое жизненное проявление — сознательное или бессознательное — есть реакция, т. е. ответ на «раздражение»; самостоятельные, т. е. наступающие без достаточной причины изменения, движения, действия невозможны. Если воздействие какого-нибудь вещества вызывает в организме реакцию, то это воздействие может или само явиться непосредственным раздражителем (например действие поваренной соли на нерв), или оно облегчает проявление и делает действительными другие постоянно имеющиеся, но обычно не достигающие порога раздражения, или, наконец, разряд, следующий за действующим раздражением, становится более распространенным или более сильным, чем нормально. В первом случае мы говорим о «прямом возбуждении», во втором и в третьем — о «повышении возбудимости». С первым случаем можно сравнить замыкание ртутного контакта в цепи электрического тока, со вторым — более чувствительную установку контактного острия, с третьим — выключение сопротивления или включение проводников. Ясно, что во втором и третьем случае (их, впрочем, трудно разделить) имеется изменение состояния соответствующего аппарата органа и следовательно или ускорение реакции или устранение торможений.

Мы должны представлять себе все функции клеток как результат химических процессов, а именно — то разрушающих (катаболических), идущих с разрядом энергии, то созидających (анаболических), ведущих к новому накоплению энергии. Разряд энергии в клетке может быть или ускорен аналогично тому, как это происходит в пробирке при каталитическом ускорении химических процессов, или замедлен при помощи воздействия тормозящих веществ.

Удаление тормозящих или доставка ускоряющих веществ одинаково вызывают увеличенный разряд энергии, т. е. повышение функции, «возбуждение».

Устранение торможения, может быть, происходит чаще, потому что большинство, а возможно и все органы или функции органов, находятся в конкурирующем между собой отношении, так что каждая функция нормально ограничивается или тормозится другой, ей антагонистичной. Выключение (паралич) одной связано с освобождением или усилением другой. Это положение справедливо не только для антагонистичных, но и для одинаково направленных, конкурирующих функций: выключение влияния на сердце одного из блуждающих нервов повышает возбудимость другого, т. е. в периферических, лежащих в сердце тормозных аппаратах влияния правого и левого блуждающих нервов конкурируют

¹ Баратынский (Baratynsky), Arch. des Soc. biol., St. Pétersbourg 1894, vol. 3, p. 167,

между собой.¹ Подобным же образом в концевых аппаратах центральная иннервация конкурирует с периферически вменяющимися химическими раздражениями: так, перерезка шейного симпатического нерва повышает прямую (химическую) возбудимость периферического расширяющего аппарата кошачьего зрачка, которому, вообще симпатический нерв передает импульсы от центра.²

Вместе с Goltz'ем и J. Loeb'ом мы приписываем большому мозгу тормозящую и выключающую функцию, которая одна только делает возможной концентрацию внимания и воли на целесообразном в данный момент акте восприятия или движения, противодействуя всем другим центростремительным и центробежным процессам в нервной системе. Проще всего принять поэтому, что алкоголь в начале своего действия ослабляет только эту тормозную функцию большого мозга и таким образом выдвигает вперед неупорядоченные, неконцентрированные и поэтому беспланово повышенные реакции более стойких низших нервных центров (базальных узлов, спинного мозга). Это дает, по аналогии с такими же явлениями при двустороннем заболевании коры мозга, достаточное объяснение причин несдержанного поведения охмелевшего человека, его болтливости, беспричинного смеха, плача, вспышек гнева и т. д. Точно так же недостаточное управление равновесием и потеря мышечного чувства у охмелевшего указывают на непосредственное ослабление функции мозжечка. Однако нельзя исключить возможность того, что в этом заметно участвует и *прямое возбуждающее* действие алкоголя на области узлов основания мозга и продолговатого мозга: например как следствие этого могли бы рассматриваться явления возбуждения в области дыхательных функций.

Двигательные симптомы возбуждения давно известны; им главным образом алкоголь обязан своей славой оживляющего и укрепляющего средства, которым охотно пользуются в случаях утомления или телесной слабости для преодоления напряжения и т. д. Однако лишь работам последних десятилетий мы обязаны точным, т. е. критически обоснованным доказательством и анализом моторного возбуждения, вызываемого алкоголем. С помощью эргографа Mosso удалось установить,³ что прием небольших доз алкоголя хотя и не усиливает произвольной мышечной работы, но устраняет утомление, так что в общем получается большая длительность и поэтому большая продуктивность работы: продолжительность отдыха после законченной работы тоже уменьшена.⁴ В противоположность этому, при непроизвольной, вызванной периферическим электрическим током работе наблюдалось не улучшение, а наоборот, ухудшение результата работы. Отсюда следует, что вызываемое алкоголем повышение работоспособности — главным образом центрального происхождения. Этот результат —

¹ Tschermak, Monatschr. f. Psych. u. Neurol., 1909, Bd. 26; Fr. Hofmeister, Pflüg. Arch., 1889, Bd. 44; C. I. Houli. E. Th. Brücke, ibid., 1931, Bd. 227 (влияние тонуса n. accelerans на чувствительность n. vagi).

² См. об этом F. B. Hoffmann, Zbl. f. Biol., 1920, Bd. 72 (пробуждение собственной деятельности в функционально подчиненных органах и т. д.).

³ Warren Lombard, Journ. of Physiol., 1892, vol. 13, p. 1.

⁴ E. Simonson, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 120.

отодвигание утомления небольшими дозами алкоголя — подтверждался многократно.¹ Психофизический разбор,² так же как основанное на математическом анализе толкование эргограммы,³ одинаково ведут к тому выводу, что при этом дело идет главным образом о вызванном алкоголем *облегчении церебральных двигательных процессов* (см. об этом в отделе фармакологии мышц).

По Kräpelin'у это облегчение двигательных процессов, ввиду возможности вызывать их произвольно часто повторными малыми дозами алкоголя, основано не на ослаблении торможения, но на непосредственном, скоропреходящем повышении возбудимости двигательных центров или путей. Однако этот аргумент не бесспорен: оглушение центров торможения алкоголем точно так же можно считать скоропреходящим, так что его тоже можно вызывать повторно.

Однако еще более спорно противоположное допущение, что алкоголь обладает только прямо *парализующим* свойством и что при так называемом «алкогольном возбуждении» всегда дело идет только о последствиях параличей, нарушений равновесия и т. д. Непосредственное повышение возбудимости алкоголем было фактически доказано на изолированном нерве лягушки,⁴ на нервно-мышечном препарате,⁵ на кровеносных сосудах лягушки,⁶ на мерцательных клетках (Engelmann, 1868; Breuer, 1903), а также и на растительных клетках, где спирт ускоряет течение плазмы.⁷ Непонятно, почему то же самое не может быть справедливо и для центральных нервных аппаратов. Собственно говоря, спор идет почти лишь о словах. Расход тока в цепи можно усилить одинаково как ослаблением (укорочением, выключением) сопротивления, так и усилением (улучшением) проводящего участка, и будет ли в части (разветвленной *) цепи усилено проведение (уменьшено сопротивление) или оно будет ослаблено в конкурирующем участке цепи, результат получится одинаковый; всегда имеет место только увеличение доставки энергии путем возбуждения соответствующего места, а не образование энергии.

При однократном введении алкоголя возбуждение никогда не длится долго (полчаса-час) и при больших дозах переходит в свою противоположность. У непьющих взрослых предельной дозой являются 30,0—40,0, соответствующие 250—300 см³ вина или литру пива; у привычных к алкоголю доза, конечно, больше.

С облегчением двигательных функций, особенно когда они, при болезненных состояниях или истощении, могут быть выполняемы только с большим напряжением воли, связано повышение ощущения силы и вместе с этим общее хорошее самочувствие. Могут быть косвенно изменены в благоприятную сторону благодаря облегченной иннервации и другие процессы в организме пациента, например питания и обмена. Этим достаточно объясняется одна сторона аналепти-

¹ Frey, Mitt. aus Klin. d. Schweiz, 1926, 4 Serie, H. 1; Kräpelin, Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel, (О влиянии некоторых лекарственных веществ на простые психические процессы), Jena 1892. Но у Rivers'a — наоборот, — см. The influence of alcohol and other drugs on fatigue. London 1908.

² Hoch u. Kräpelin, Psychologische Arbeiten, 1895.

³ Joteyko, Trav. du labor. de l'Inst. Solway, Bruxelles 1904, vol. 6, p. 4.

⁴ Mommsen, Virch. Arch., 1881, Bd. 83, S. 243; Efron, Pflüg. Arch., 1885, Bd. 36, S. 467; Breuer, Pflüg. Arch., 1903, Bd. 99, S. 481.

⁵ Scheffer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1900, Bd. 44, S. 24.

⁶ Catel u. Mennicke, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1923, Bd. 32.

⁷ E. Josing, Jahrb. f. w. Botanik, 1901, Bd. 36; ср. также Hamburger u. de Haan, kon. Akad. van Wetensch. te Amsterdam, Okt. 1911: Возбуждение фагоцитов спиртом.

чески возбуждающего действия алкоголя. Впрочем общеизвестен факт, что при повторном обильном употреблении алкоголя выступает привыкание к его действию на нервную систему; наблюдающееся вначале возбуждение выпадает, если не увеличивается доза. Отсюда ясно, что привычное ежедневное потребление алкоголя не только непригодно для того, чтобы облегчить или улучшить физическую работу, но скорее ухудшает ее из-за своих прочих вредных воздействий. Опыт, производившийся во время различных войн или при спортивных упражнениях, вполне согласуется с этим.

Другая сторона возбуждающего действия алкоголя, если говорить о центральной нервной системе, относится к *дыханию*. Оно усиливается, причем увеличивается обменивающееся в единицу времени количество воздуха. Это — результат не только возбуждения вкусовых, обонятельных, бронхиальных и желудочных нервов или повышенной мышечной деятельности, но, вероятно, и непосредственного возбуждения дыхательного центра.¹ Усиление дыхания наступает даже во сне после усыпляющих доз алкоголя и поэтому может быть полезно у постели больного при отравлениях или шоке. Впрочем более летучие члены группы алкоголя (эфир, уксусный эфир) гораздо действительнее и пригоднее для этой цели. Само собой понятно, что для здорового, напряженно работающего человека искусственное усиление дыхания может быть очень невыгодно, как бесполезная перегрузка дыхательного аппарата.

Большинство других сторон деятельности центральной нервной системы страдает при употреблении алкоголя, насколько можно судить об этом по имеющимся точным данным. Это в особенности касается способности воспринимать впечатления и связывать представления (*перцепции* и *ассоциации*). Уже из грубого опыта известно, что употребление алкоголя никогда не увеличивает силы суждения, а скорее всегда ее ослабляет: недооценка риска или опасности, переоценка собственной личности, излишняя доверчивость и болтливость и т. д.; однако со всей возможной строгостью это доказано экспериментами Кг ä r e l i n'a и его сотрудников.²

Для физического и душевного благополучия решающим моментом является степень неприятных чувствований и торможений, под изменяющимся влиянием которых мы постоянно находимся, так как положительное чувство удовольствия воспринимается сознательно только как преходящее и, согласно закону W e b e r — F e s c h n e r'a, притупляется при неизменяющемся раздражении. Точно так же и ощущение здоровья состоит не в чем ином, как в отсутствии ощущения болезненных нарушений. Отсюда естественно следует, что всякое общее ослабление ощущений и вызываемой ими игры представлений должно вести к *эйфории*, и если уже в обыденной жизни «вино веселит сердце человека», то, конечно, еще в большей степени это относится к больному, страдающему душевно и телесно. При этом известно из

¹ W i l m a n n s, Pflüg. Arch., 1897, Bd. 66, S. 167.

² См. об этом J a c o b j, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1893, Bd. 32, S. 49.

опыта, что общее самочувствие, т. е. степень субъективной эйфории, рефлекторно сильно влияет почти на все функции организма: аппетит и зависящие от него пищеварение, обмен, кровообращение, дыхание, сон. Поэтому ясно, что в подходящих случаях алкоголь может явиться очень ценным лекарством, действием которого могут быть сохранены и укреплены силы больного.

К этому нужно добавить, что при некоторых нервных заболеваниях всякое, хотя бы однократное и умеренное, применение алкоголя может подействовать вредно. Так, у эпилептиков, у которых «расстройства» центральной нервной системы в некоторых отношениях подобны нарушениям, вызываемым алкогольным опьянением, эти расстройства могут быть жесточайшим образом усилены употреблением алкоголя.¹ Далее, назначение длительного употребления алкоголя для «укрепления, возбуждения аппетита, успокоения нервов» и т. д. слабому неврастеническому пациенту при всяких условиях требует особой осторожности.

Мы здесь не будем углубляться в симптомы и индивидуальные и социальные последствия хронического алкоголизма, равно как не будем рассматривать профилактических мер борьбы с ним, и не будем касаться движения в пользу «умеренности» и «воздержания». Краткий обзор соответствующих проблем дан, между прочим, в работе L a q u e r'a «Умеренность и воздержание, алкоголь и потомство», Институт по изучению алкоголя, Висбаден 1913.

Большие, различные в зависимости от индивидуальной чувствительности, количества алкогольных напитков, как известно, вызывают *утомление* и *сонливость*; многим людям питье пива по вечерам заменяет снотворный порошок.

После очень больших доз наступает *оглушение*, *полный паралич деятельности мозга* — исчезает сознание и рефлекторная функция мозга, теплового центра, потом спинного мозга, и наконец, при смертельных дозах — также и возбудимость заложенного в продолговатом мозгу дыхательного центра. Алкогольный наркоз может быть использован терапевтически для симптоматической борьбы с состояниями жестокого возбуждения центрального рефлекторного аппарата, например при стрихнинном отравлении, особенно, если других, более подходящих средств, не имеется под рукой. Это же справедливо и в отношении хирургических целей и, действительно, у многих первобытных народов оперируемого напивают предварительно вином или чем-нибудь в этом роде до полного бесчувствия.²

Однако нельзя заранее определить сколько-нибудь достоверно длительность ни предварительной стадии возбуждения, ни стадии полного наркоза с потерей рефлексов. К этим нежелательным сторонам действия присоединяются еще длительные неприятные последствия.³

¹ K r ä p e l i n, Münch. med. Woch., 1899, Nr. 42; см. также тщательное исследование H. M. V e r n o n'a с сотрудниками, Med. Research Comm., Juni 1919, London.

² F e l k i n, Положение женщины при родах (Lage und Stellung der Frau bei der Geburt). Diss., Marburg 1885.

³ По опытам F i n k e l n b u r g'a, D. Arch. f. kl. Med., 1904, Bd. 80, алкоголь вызывает долго длящееся увеличение отделения цереброспинальной жид-

Ввиду того, что алкоголь, как уже указывалось раньше, действует не только на нервное вещество, но и на всякую живую протоплазму, он и у человека, конечно, влияет не только на функции нервной системы, но более или менее на функции всех других органов.

Мы здесь коснемся этого влияния лишь постольку, поскольку это нужно для понимания общей картины действия алкоголя. В последнюю входят, между прочим, усиление *сердечной деятельности* и ускорение пульса, почти или совсем не наступающие у здорового человека, а у больного проявляющиеся часто в весьма резкой и бросающейся в глаза форме.

Далее, алкоголь снижает центральный тонус *вазомоторов*, благодаря чему сосуды расширяются. Это действие в особенности относится к сосудам кожи. С их расширением связано *ощущение тепла*, чего и стремятся достичь, принимая спирт во время холода. Мы судим об ощущении тепла только по состоянию концевых аппаратов, воспринимающих температурные изменения нервов кожи, т. е. мы чувствуем себя тем теплее, чем лучше кровоснабжение кожи. Несмотря на фактическое увеличение потери тепла вследствие переноса его изнутри тела на отдающую тепло поверхность кожи, уже после малых доз алкоголя развивается, в результате расширения кожных сосудов, обманчивое ощущение тепла.

При ненаркотических дозах большая часть потери покрывается компенсаторным повышением продукции тепла, и температура тела не изменяется, но после больших доз оглушаются центры регуляции тепла, как и другие мозговые центры, химическая регуляция оказывается недостаточной, и тело сильно охлаждается. Отсюда опасность замерзания пьяных зимой. Нарушение теплорегуляции под влиянием алкоголя выражено, как это будет подробнее разобрано в главе о противохорадных средствах, особенно сильно у лихорадящих, так что спирт можно применять в качестве *жаропонижающего*. И на самом деле, его термическое действие не очень существенно отличается от действия собственно жаропонижающих, но оно наступает только при таких дозах, которые угнетают в высокой степени и другие функции. Таким образом алкоголь нельзя употреблять как «специфическое жаропонижающее», так же, как, например, мышьяк в качестве рвотного, хотя вызывающее рвоту действие последнего совершенно одинаково с сурьмой.

Утверждали также, исходя из некоторых клинических наблюдений, что алкоголь может оказывать *антисептическое и бактерицидное действие* через кровь. Этому допущению нехватает серьезного обоснования, и насколько экспериментальные исследования позволяют сделать выводы,¹ алкоголь скорее понижает сопротивляемость к бактериальным инфекциям. Тот часто наблюдавшийся, удивительный факт,

кости и тем самым повышение субарахноидального давления; возможно, что упомянутые последовательные боли при алкогольном оглушении в большей части — результат повышения давления.

¹ Laitinen, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, 1900, Bd. 34, Heft 2.

что септические больные переносят исключительно большие количества спирта, не пьянея, следует, вероятно, объяснить аналогично чрезвычайно высокой сопротивляемости к морфию отравленной атропином собаки.¹ Возможно также, что лихорадящий быстрее сжигает спирт, чем здоровый, но это пока еще не доказано.

Однако наружно спирт может с успехом применяться как дезинфицирующее средство благодаря своей растворимости в жире и в воде и своим уплотняющим ткань свойствам.² По той же причине алкоголь, втертый в кожу, проникает сквозь эпителиальный покров и вызывает местное раздражение чувствительных и сосудорасширяющих нервных окончаний; это — «раздражающее кожу средство».

Организмом теплокровного алкоголь сжигается вплоть до небольших следов, удаляемых выдыхаемым воздухом (2—5%), само собой разумеется с образованием соответствующих количеств тепла.³ У привычных к алкоголю животных алкоголь сгорает быстрее, чем у непривычных — приблизительно в две трети того времени, которое требуется для сжигания одинакового же количества непривычным животным.⁴ С этим согласуются соответствующие опыты на пьющих и непьющих.⁵

Многочисленными опытами установлено, что при сжигании алкоголя сберегаются эквивалентные количества составных частей тела (углеводов и жиров).⁶ Он может (и это имеет существенное значение) заменять углеводы не только в смысле калорийной (энергетической) ценности, но при некоторых обстоятельствах, и в физиологическом смысле: при диабетическом отравлении ацетоном введение алкоголя, так же как введение углеводов, тормозит образование ацетона.⁷ Поэтому алкоголь, если не считаться с его токсическим действием, можно рассматривать как суррогат пищевых веществ и при случае применять в качестве такового у постели больного.

* По калориметрическим опытам на человеке, поставленным А. А. Лихачевым совместно с П. П. Авроровым, под влиянием средних доз алкоголя, вызывающих умеренное опьянение ($\frac{1}{2}$ —1 бутылка = 290,0—580,0 40° водки, принятой равными порциями в три приема за завтраком, обедом и ужином), наблюдается повышение теплопроизводства (от 6,6 до 20,7%) и теплоотдачи и усиление газообмена (выделение CO_2 повышается от 1,1 до 15,5%, поглощение кислорода — от 2,4 до 18,8%). Это повышение во всех опытах ниже того, которое должно было бы получиться при сгорании введенного алкоголя, причем повышение теплопродукции составляло от 12,9 до 52,4%, а количество CO_2 — 2,8—41,8% той теплоты

¹ Binz, Zbl. f. klin. Medizin, 1893, 14. Jahrg.

² Ahlfeld, Volkmanns Samml. kl. Vorträge, 1901, Nr. 310/311.

³ Об окислении спирта окислительным ферментом в печени см. J. Hirsch, Bioch. Zeitschr., 1916, Bd. 77, S. 129.

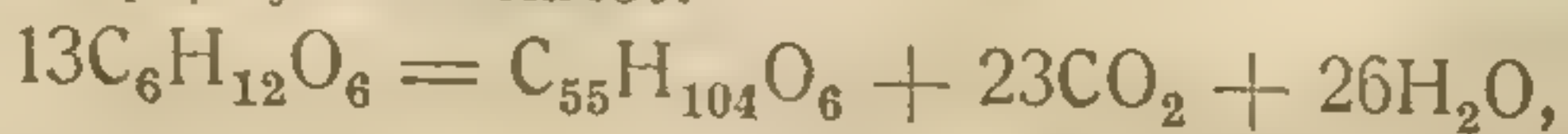
⁴ Pringsheim, Biochem. Zeitschr., 1908, Bd. 12; Turner, Journ. of exp. Ther. a. Pharm., 1932, vol. 44. Хороший метод определения спирта в крови с данными, полученными на собаках.

⁵ Schweissheimer, D. Arch. f. kl. Med., 1913, Bd. 109.

⁶ R. O. Neumann, Arch. f. Hygiene, 1899, vol. 36, u. Münch. med. Woch., 1901, Nr. 28; Rosemann, Pflüg. Arch., 1901, Bd. 86, S. 307 (там же литература).

⁷ Neubauer, Münch. med. Woch., 1906, Nr. 17.

и углекислоты, которые должен бы был дать введенный алкоголь. Это несоответствие между повышением метаморфоза и сгоревшим алкоголем заставляет предполагать сохранение части пищевых веществ. Дыхательный коэффициент после введения алкоголя или вовсе не изменяется или изменяется весьма мало даже при значительном введении алкоголя ($580,0 = 1350$ кал.) и преобладании углеводов в пище. Тот факт, что дыхательный коэффициент не изменяется, говорит о вероятности быстрого превращения значительной части углеводов в жиры, при котором, согласно формуле Henriot:



выделяется CO_2 без поглощения O_2 . Это должно поднять численное значение дыхательного коэффициента, на который сгорание в организме алкоголя при смешанной и особенно углеводистой диете должно влиять понижающим образом (А. Лихачев и Н. Авроров, Изв. В.-мед. акад., 1904). *

Подобно этиловому спирту действуют близкие к нему члены гомологического ряда, но так, что в общем наркотическая сила действия алкоголей-гомологов возрастает вместе с числом углеродных атомов в них. ¹ При этом непосредственное наркотическое действие ни в какой мере не является определяющим ядовитость этих веществ в других отношениях. Особенно нужно подчеркнуть, что непосредственно наиболее слабо действующий метиловый спирт ² вместе с тем самый ядовитый из всех. Много часов или даже дней после употребления небольших количеств его (8,0—10,0 и даже меньше) наступают тяжелые поражения желудка и кишечника, общая вялость, в очень многих случаях — длительная слепота и нередко коматозное состояние и смерть. ³ Всосавшийся метиловый спирт окисляется в организме отчасти до муравьиной кислоты, что происходит очень медленно. Хотя формиаты сами по себе мало ядовиты (повидимому они не проникают в нервные образования), однако, если муравьиная кислота или, тем более, формальдегид образуются внутри функционально важных клеток, например в ганглиях сетчатки, то ядовитое действие становится понятным. ⁴ Существенное значение имеет и кумулятивное действие: после однократного отравления метиловый спирт можно найти в крови опытного животного еще на третий и даже на пятый день. ⁵

Снотворные (Hypnotica). В то время как алкоголь может действовать и как возбуждающее и как успокаивающее вкусовое средство (средство самоуслаждения), а при некоторых обстоятельствах как снотворное средство, а также и как глубоко и длительно действующий оглушающий яд или лечебное средство и соответственно всем этим свойствам на самом деле находит применение, — действие и медицинское применение собственно «снотворных» ограничивается почти исключительно вызыванием сна, облегчением его наступления или его углублением. Мы пользуемся при этом такими членами группы алко-

¹ Fühner, Zeitschr. f. Biol., 1912, Bd. 57, S. 465.

² Whitney, Amer. Journ. of Physiol., 1912, vol. 30, p. 463.

³ См., в частности, E. Rost, Med. Klinik, 1912, Nr. 3.

⁴ По E. Keeser'y (D. med. Woch., 1931, Nr. 10) можно доказать, что в клетках формальдегид образуется как действующий яд, на что указывал уже Flury (Verh. d. pharmakol. Ges., 1928).

⁵ Nicloux et Plout, Comptes rendus de la soc. biol., 1912, vol. 72, p. 63, и Völtz, Med. Klinik, 1912, Bd. 8, Nr. 17.

голя, условия всасывания которых позволяют ограничить действие самыми начальными степенями оглушения, но оставаться на этой стадии часами. Кроме того, далеко не все вещества группы алкоголя применимы в качестве снотворных. Некоторые из них вызывают, например, начальное двигательное возбуждение, другие оказывают вредное побочное действие на дыхание и кровообращение или на обмен в дозах, слишком близких к снотворной.

Сон представляет собой состояние покоя, которое периодически с более или менее правильным ритмом, по невыясненным еще причинам, сменяет здоровое бодрствующее состояние, причем деятельность центральной нервной системы ослабляется или прерывается. Проведение как афферентных (чувствительных), так и эфферентных (двигательных) возбуждений по большей части прекращено, и сознание оказывается частично или вовсе угашенным. Однако это состояние таково, что достаточное и зависимое от глубины сна внешнее раздражение может разбудить и временно или длительно восстановить состояние бодрствования.

В начале, а также в течение легкого сна успокаиваются главным образом анимальные проявления сознательной воли: это — «мозговой сон». В более глубоком сне более или менее заторможены и частично угасают и вегетативные функции органов (дыхание, кровообращение, секреция и т. д.) — «телесный сон».¹

Сон служит для необходимого отдыха, для накопления новых сил вместо израсходованных в состоянии бодрствования.

Засыпание, как известно, может быть произвольным актом, следовательно результатом побуждения, которое, действуя тормозяще, понижает расходование энергии в живых клетках и вызывает восстановление ее, может быть тем, что прекращает проведение возбуждений как к мозгу, так и от него. Отсюда можно заключить, что и непроизвольный сон от утомления вызывается бессознательной, принудительно наступающей склонностью к торможению. Действительно, известные исследования Павлова над условными рефлексам показали, что у собак длительно повторяющиеся, неизменно однообразные одиночные раздражения приводят в действие тормозные приспособления коры головного мозга, которые, начиная с торможения отдельных рефлексов, ведут к угасанию сознания и сну. Из наблюдений в области неврологии,² как и из экспериментальной физиологии,³ вытекает с большой вероятностью, что возбуждаемые при произвольном засыпании, так же как при павловском рефлексорном сне, и, само собой разумеется, возбудимые и другим путем центры сна⁴ заложены при переходе промежуточного и среднего мозга в нара-

¹ v. Economo, — Bethes Handb. d. Physiol., Berlin 1926.

² Trömmner, Проблема сна (Problem des Schlafs), 1912 u. D. Zeitschr. f. Nervenheilkunde, 1928, Bd. 105; Economo, см. выше.

³ U. Ebbecke, ibid.; W. R. Hess, Monakows neurol. Abhandl., Bd. 2, 1925; Arch. f. Psych., 1929, Bd. 82.

⁴ Под центром, как уже повторно указывалось, нужно понимать не резко ограниченное место в центральной нервной системе, а систему подчиненных друг другу и вместе работающих мест.

вентрикулярную часть мозгового ствола. В данном случае вернее будет сказать: «центр, управляющий сном», потому что он складывается из связанных между собой и поочередно действующих центров сна и бодрствования,¹ которые по своей фармакологической реакции являются дополнительной частью центров регуляции тепла в парасимпатической и симпатической области центральной нервной системы.

Из этих гипоталамически-парасимпатических центров сна сначала возникает только «мозговой сон». При дальнейшем его углублении в «телесный» сначала приводятся в рефрактерное состояние высшие, а потом и более глубокие спинномозговые центры (или приводящие и отводящие пути?), т. е. эти центры становятся более или менее невозбудимыми. Достаточное возбуждение симпатического центра бодрствования снимает торможение.

Соответственно этому сон может быть вызван и поддержан лекарствами различным образом.

1. Вместо того чтобы сон вызывался тормозящим влиянием таламического центра, он может возникнуть при наркозе оглушающими ядами непосредственно мозговых центров. Наркоз преграждает пути для экзогенных и эндогенных раздражений, чувственные восприятия теряют свою силу, в других случаях обуславливающую бодрствование или пробуждение. вследствие чего наступает сноподобное состояние. При этом, как показывает опыт, сначала, как и при естественном сне, выключаются центры коры (сознательное восприятие и воля) — искусственный прямой мозговой сон, и только после больших доз поражаются и более глубокие центры рефлексов — телесный сон.

2. Лекарственное средство поражает сразу в мозговом стволе вегетативные центры и пути, а затем центры сна, причем снотворное избирательно оглушает симпатический центр бодрствования и делает его нечувствительным к раздражению. Таким образом управление само собой передается парасимпатическому центру сна. При этом начинает правильно действовать механизм вызывания сна. Таким образом эти средства сначала вызывают телесный, а потом уже, через посредство центра сна, мозговой сон. Однако к этому первичному действию на вегетативное управление сном позже присоединяется, особенно после больших доз, почти всегда непосредственное оглушение цереброспинальной области, прямое токсическое ослабление и устранение пробуждающих раздражений и рефлексов, так что тогда действие приближается к влиянию «кортикальной» группы снотворных.

Конечно исключение из этого составляют вообще в других случаях не действующие наркотически, почти чисто вегетативные яды, вызывающие сон лишь в том случае, если их впрыснуть непосредственно в вентрикулярную (желудочковую) область, управляющую сном. Тогда они строго местно или оглушают «симпатическую» область, управляющую сном. Тогда они строго местно или оглушают «симпатическую» область, управляющую сном.

¹ Trömer, Problem des Schlafes, 1912, u. D. Zeitschr. f. Nervenhe., 1928, Bd. 105; v. Esposito, см. выше.

Наконец исчезают все рефлексы, в том числе и роговичный, дыхание все замедляется, и причиной смерти является паралич дыхания.

Кровяное давление и дыхание изменяются при различных снотворных различно. После введения хлоралгидрата кровяное давление падает уже тогда, когда роговичный рефлекс еще сохранен, пульс и дыхание тоже рано замедляются. После других снотворных, наоборот, нарушение функций центров кровообращения и дыхания, а также наркоз сердца наступают только перед самым угасанием роговичного и других рефлексов.

Следовательно различными наркотиками отдельные рефлексы нарушаются различно как по степени, так и по времени, вследствие чего по состоянию одного отдельного рефлекса при отравлении нельзя делать выводов относительно других нарушений и относительно наркоза мозга. Попытки оценить силу снотворного действия по его влиянию на один определенный рефлекс поэтому и корне ошибочны. Даже кривая действия всех наркотических нарушений рефлексов каким-либо средством не является достаточным выражением его снотворного действия.

Сущность истинной бессонницы заключается в *сверхвозбудимости мозга*, вследствие которой уже подпороговые, в других случаях, нормальные внешние и внутренние раздражения достигают сознания. Неправильное соотношение между препятствующими сну раздражениями и потребностью в отдыхе может, однако, получиться и при нормальной возбудимости коры большого мозга, если, несмотря на имеющуюся усталость, действуют *чрезмерно сильные раздражения*. Это могут быть психические процессы, возбуждение вследствие чувства радости или печали, забота и т. д. или внешние раздражения, как боль, кашель, одышка, лихорадка и т. п. Если такие телесные раздражения мешают засыпанию, то лучше всего бороться с бессонницей, устранив болезненные раздражения, если это возможно. Например наперстянка будет служить лучшим снотворным, если причина бессонницы — расстройства со стороны сердца. В тех случаях, где мы не можем устранить патологические раздражения — ощущение боли, одышку, кашель, сон может быть вызван понижением их *восприимчивости*. Это лучше всего достигается специфически обезболивающим средством, морфином. Наоборот при сильных болях собственно снотворные действуют только в больших дозах, вызывающих уже более распространенный наркоз многочисленных мозговых центров.

С бессонницей, вызванной не ненормальными раздражениями, а патологически повышенной возбудимостью коры по отношению к обычным, неизбежным раздражениям, следует бороться физическими и психическими методами лечения (правильное распределение работы, изменение образа жизни) или успокаивающими лекарствами (sedativa), как бром. Там, где этих мероприятий недостаточно, не обойтись без применения собственно снотворных средств; ими почти во всех случаях, начиная от случаев легкой неврастенической бессонницы и кончая крайними степенями повышенной мозговой возбу-

и равновесие: R. M a g n u s, «Равновесие», Berlin 1924; систематический метод (в стадии утери рефлексов): O. G i r n d t, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 164.

димости, например при психических состояниях возбуждения, можно добиться успокоения. Те же снотворные в больших дозах, вызывающих более общий наркоз, служат для лечения душевнобольных и для борьбы с судорогами, как, например, при раневом столбняке или после отравления стрихнином. Между этими терапевтическими группами успокаивающих (*sedativa*) и более сильных снотворных (*hypnotica*) постепенный переход составляют более мягкие снотворные, как адалин и бромурал. Снотворными средствами повышается порог для поддерживающих бодрственное состояние чувственных ощущений. Благодаря этому наступает процесс засыпания, а затем сон углубляется сам собой. Пока снотворные действуют, они увеличивают глубину сна и удлиняют его продолжительность в тех случаях, когда пробуждающие раздражения при некоторых формах нарушения сна начали бы опять проявлять свое влияние.

Расстройство двигательной координации не находится в прочном или определенном соотношении со снотворным действием и глубиной сна ни при естественном, ни при искусственно вызванном сне: при опьянении рефлексы положения сильно расстроены, отчасти отсутствуют, часто безо всякой сонливости и без сна; ■ наоборот, глубокий сон может иметь место при нормальном положении тела (*Körperhaltung*) и без расстройств со стороны лабиринта (сомнамбулы, птицы, спящие на ветке, спящие стоя лошади и т. д.). Поэтому все попытки измерять действительность «снотворного» по выпадению, правда — легко определяемых рефлексов положения — неверны и от них надо решительно отказаться.¹ Пригодным масштабом является только определение «состояния сознания», обнаруживающегося у каждого животного особым способом. Если бы условия опыта не были так трудны, лучше бы всего использовать для оценки снотворных испытание какого-либо условного рефлекса, потому что, по Павлову, органом условных рефлексов являются полушария большого мозга: при сне последние полностью выключаются.

Систематические опыты, ■ которых измерялась глубина сна, как раз достаточная для того, чтобы разбудить через определенное время после засыпания, показали, как велики различия глубины сна, достигаемой у различных людей. Высота порога пробуждения ■ определенном периоде после начала сна является мерой глубины сна. Если нанести пороговые величины пробуждения на бумагу, то получаются кривые сна для отдельных опытных периодов. На кривых виден постепенный подъем до максимальной глубины сна и последующее падение к пробуждению.² При хорошем сне вершины кривых лежат выше и достигаются более быстрым подъемом, чем при плохом сне, когда кривая после недостаточной глубины сна в первые часы дольше остается на умеренной высоте, вместо того чтобы утром стремиться к абсциссе, выражая этим пробуждение в освеженном состоянии. Под влиянием снотворного, например паральдегида, слабый и недостаточный сон становится более близким к типу нормального сна.

Мы приводим в качестве иллюстрации кривые, полученные при наблюдении над многочасовым послеобеденным сном при помощи паральдегида или без него при прочих возможно равных условиях (рис. 4). Обе кривые глубины сна IIa и IIb, полученные под влиянием паральдегида, обнаруживают по сравнению с нормальным легким послеобеденным сном значительно большую глубину сна: они поднимаются гораздо более круто и тем приближаются к типу нормального ночного сна.

В полном согласии с этими фактами стоят результаты исследования простых психических реакций. Психофизические исследования показали, что ухудшение

¹ Ср. K. Steinmetzer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1935, 180.

² Kohlschütter, Zeitschr. f. rat. Med., 1863, Bd. 17; Mönningshoff u. Piesbergen, Zeitschr. f. Biol., 1883, Bd. 19; и особенно Michelson, Kräpelins psychophysische Arbeiten und Diss., Dorpat 1891.

восприятия внешних раздражений является характерным признаком начинающегося действия снотворных. Небольшие дозы морфия не обладают таким действием на восприятие и поэтому не могут применяться как снотворное средство.

Наряду с этим снотворные ухудшают также и двигательные функции, хотя, несомненно, различные средства — в разной степени.

В то время как, например, паральдегид и особенно алкоголь снижают двигательные функции только после больших доз, а в малых даже действуют на них возбуждающе, хлоралгидрат и трионал с самого начала вызывают склонность к двигательному успокоению вместе с затрудненным восприятием чувственных впечатлений.¹ Поэтому они обладают и более чистым снотворным действием, без симптомов опьянения, тогда как алкоголь можно считать снотворным средством только в ограниченной степени, так как начальное двигательное возбуждение у многих людей создает пробуждающие раздражения и этим препятствуют засыпанию.

В общем для снотворных средств желательно быстрое начало и достаточная длительность действия. И то и другое лучше достигается растворимыми в воде веществами, которые равномерно распределяются в желудке и после перехода в кишечник постепенно подвергаются всасыванию. Если всасывание продолжается как раз столько, сколько желательно, то правильная степень наркотического действия поддерживается в течение 6 — 8 часов. Действие зависит также и от химического разрушения снотворных в организме и скорости их выведения. Если эти вещества разрушаются до недействительных соединений или их выделение происходит слишком быстро, то действие прекратится слишком скоро и окажется недостаточным. С другой стороны, снотворные не должны слишком сильно действовать на обмен или слишком медленно выделяться, потому что тогда все вредные влияния длятся слишком долго, и еще на другой день остается разбитость и усталость, как это наблюдается после трионала, а также веронала и в особенности сульфонала.

Ввиду того, что у неврастеников поздно и трудно наступающее засыпание часто является главным нарушением, здесь в первую очередь требуется углубить сон в самом его начале. Такому назначению усыпляющего средства лучше всего отвечают легко всасывающиеся снотворные: хлоралгидрат, паральдегид, адалин и т. д. При других формах нарушения сна, например, при типической форме

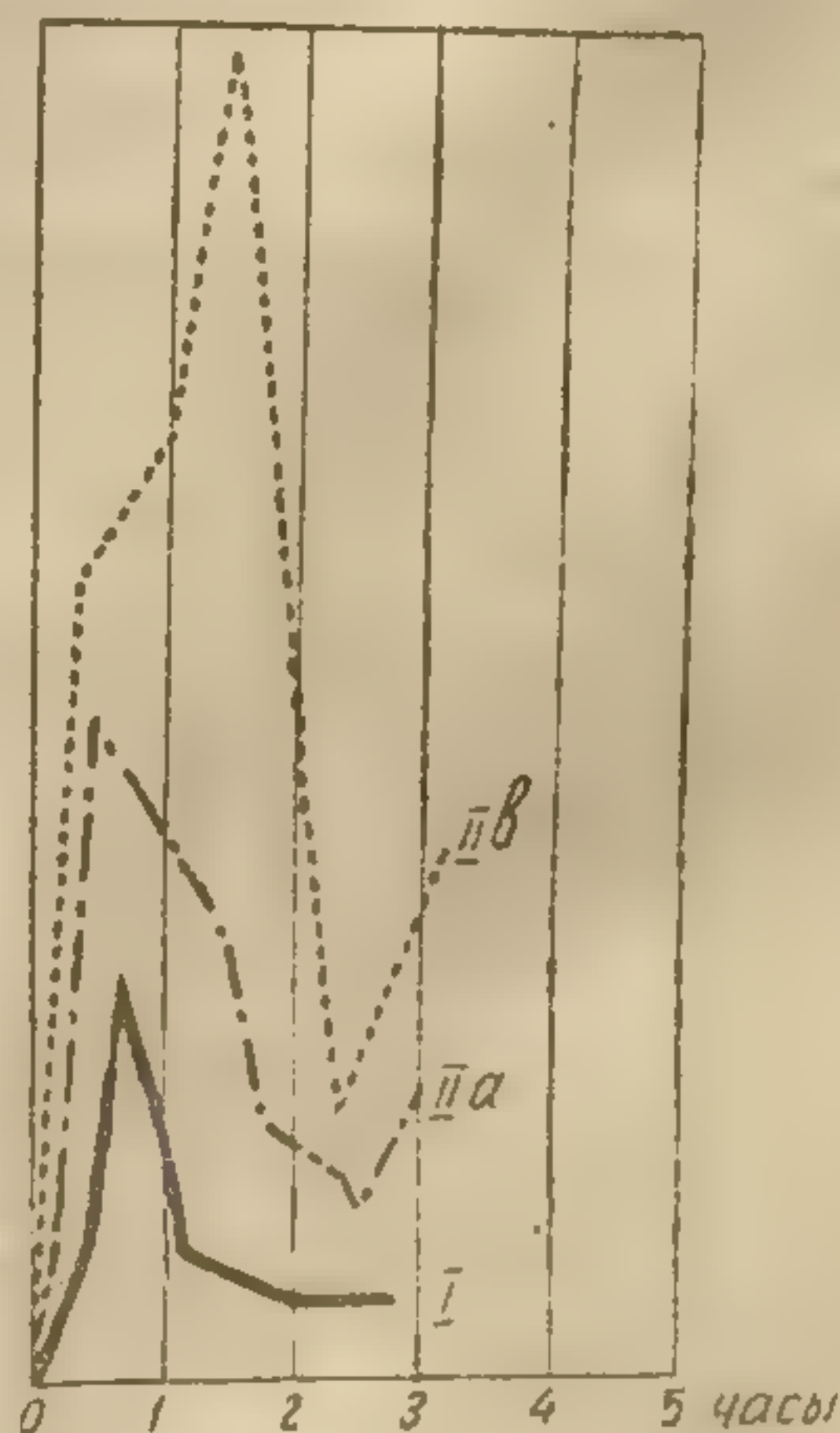


Рис. 4.

I — кривая глубины нормального многочасового послеобеденного сна; IIa и IIb — кривая глубины послеобеденного сна после паральдегида при прочих равных условиях.

¹ Kohlschütter, Zeitschr. f. rat. Med., 1863, Bd. 17; Mönningshoff u. Piesbergen, Zeitschr. f. Biol., 1883, Bd. 19 u. Michelsohn, Kräpelin's psychophysische Arbeiten, 1897, Bd. 1.

старческого сна засыпание хотя происходит легко, но вскоре после этого люди снова просыпаются и больше уже не могут заснуть. При таких формах нарушения сна уместны длительно действующие снотворные, например трионал, вызывающий даже на следующий день еще ослабление способности восприятия.¹

Конечно, все снотворные, если их часто принимать, вредны. При особой чувствительности или патологическом предрасположении (сердечные, легочные больные) вредное побочное действие более сильных снотворных может наступить уже при усыпляющих дозах. В еще большей степени это справедливо для тех больших доз, которые применяются при состояниях психического возбуждения, чтобы успокоить двигательные мозговые центры, или при судорогах, чтобы уменьшить возбудимость спинного мозга.

Обзор снотворных. Естественный сон, как правило, может быть вызван *волевым актом*, но он может быть им же и предотвращен, а в некоторых случаях (при намерении проснуться в определенный час) уже наступивший сон может быть даже и бессознательно прерван. Все это, однако, возможно только в том случае, если сон не вызван сильным утомлением, вероятно путем химически действующих «веществ утомления» (*Ermüdungsstoffe*). С таким глубоким сном от утомления можно сравнить вызываемый снотворными, в числе которых мы, по Е. Р. Ріск'у, различаем *кортикальные* и *таламические*, соответственно месту их преимущественного приложения и воздействия. Такое различие подтверждается также наблюдением Ф. Вегера: у кошки тупым разделением мозгового ствола между средним мозгом и мостом удается так изолировать переднюю часть большого мозга, сохранив нормальное его кровоснабжение, что он получает возбуждения только от *n. opticus* и *n. olfactorius*; мозг обнаруживает тогда свою жизнь довольно сильными, до некоторой степени правильными токами действия, сильно ослабевающими при наркотизации животного эфиром, но не изменяющимися при действии снотворных ряда барбитуровой кислоты.

Таким образом мы различаем снотворные, действующие сначала на *кору*, и снотворные, действующие в первую очередь на *мозговой ствол*. К первой группе *корковых* снотворных нужно, на основании имеющихся до сих пор исследований, причислить, кроме *алкоголя*: *паральдегид*, *амиленгидрат*, *хлоралгидрат*, *хлоралозу*, *бромиды* (вероятно сюда же относятся *хлорамид*, *уретан*, *авертин*, *бромурал*, *адалин*). Ко второй группе, к *гипоталамическим* снотворным, относятся кроме *валерианы* и, может быть, *опия* и *скополамина*, в остальном близкий к хлоралу *хлоретон*, а также большое количество производных барбитуровой кислоты, как, например, *люминал* и *нирванол*.

Для дальнейшего обсуждения мы возьмем за основу не эту группировку, установленную только для одной части известных средств, на основании учета некоторых основных различий в их действии

¹ Ср. Hänel, Kräpelins psychophysischen Arbeiten, 1897. Bd. 2, Heft 2.

стр. 130).
не содер
Снотвор
хлоралгидр
духе и про
ким вкусом
центрирова
стые оболоч
форме, а в
повреждени
Хлоралг
сон — бе
трихлорукс
введением х
делением те

Последни
как соедине
гидроксильн
ралу, уже н
Особенно
уже на холо
крепкими щ

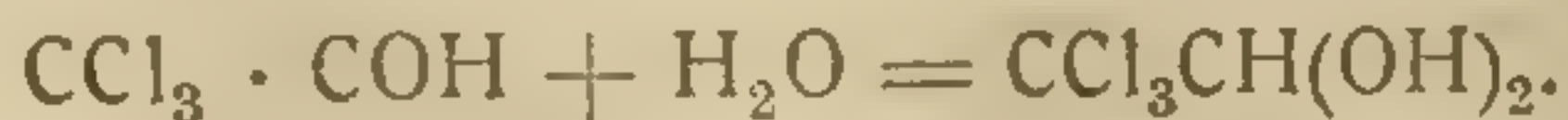
Это расщ
мысли, чт
хлороформ от
к длительно
бочной, но ей
творного сре
В действи
дая молекула
только немно
далеко не дост
Если бы име
реакции, то в
форм, но его
ствительными
вотных не сод
обнаружен в

Liebige
хлоралгид
Арханг
46, S. 347.

(стр. 130), а разделение снотворных на основные группы, содержащие и не содержащие галоидов.

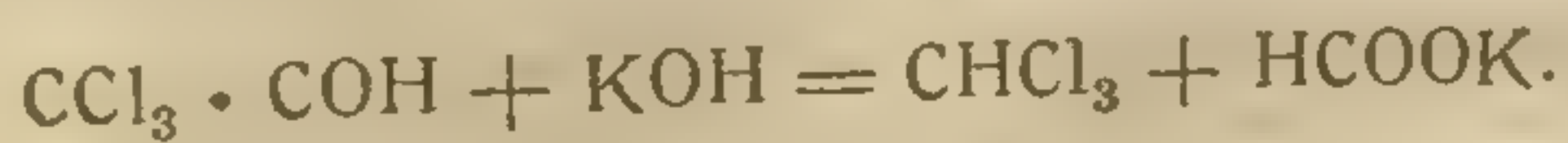
Снотворные, содержащие галоиды. Самый старый член этого ряда — **хлоралгидрат**. Он представляет собой сухие, не изменяющиеся в воздухе и прозрачные кристаллы с острым запахом и слабо-горьким, едким вкусом, очень легко растворимые в воде, спирте и эфире. Концентрированные растворы хлоралгидрата сильно раздражают слизистые оболочки. Поэтому это средство нужно давать всегда не в твердой форме, а в достаточном разведении, чтобы таким образом избежать повреждения слизистой желудка концентрированными растворами.

Хлоралгидрат — это хлорал плюс 1 молекула воды. Хлорал $\text{CCl}_3 \cdot \text{CONH}_2$ — бесцветная едкая жидкость, — трихлорацетальдегид, т. е. трихлоруксусный альдегид. Он был получен *L i e b i g*'ом в 1832 г. введением хлора в этиловый спирт. С водой хлорал соединяется с выделением тепла, превращаясь в хлоралгидрат:



Последний, по *V. M e y e r*'у и *S a r o*, нужно рассматривать не как соединение, содержащее кристаллизационную воду, но как дигидроксильное соединение (так как оно, в противоположность хлоралу, уже не содержит альдегидной группы).

Особенно интересна реакция хлоралгидрата с водными щелочами. Уже на холоду, а еще легче при нагревании, хлорал расщепляется крепкими щелочами на хлороформ и муравьиную кислоту:



Это расщепление хлорала привело *L i e b r e i c h*'а в 1869 г. к мысли, что щелочная кровь также может понемногу отщеплять хлороформ от всосавшегося хлоралгидрата и таким образом привести к длительному действию хлороформа. Эта гипотеза оказалась ошибочной, но ей терапия обязана введением первого синтетического снотворного средства.¹

В действительности хлоралгидрат действует в организме как целая молекула. Мы теперь знаем, что реакция крови почти нейтральна, только немного сдвинута в щелочную сторону, и что ее щелочности далеко не достаточно для того, чтобы образовать из хлорала хлороформ. Если бы имело место расщепление хлоралгидрата по приведенной реакции, то в выдыхаемом воздухе должен бы был содержаться хлороформ, но его нельзя найти в выдыхаемом воздухе даже самыми чувствительными пробами. Точно так же и кровь хлорализованных животных не содержит хлороформа, но зато хлоралгидрат может быть обнаружен в ней во всех стадиях наркоза.²

¹ *L i e b r e i c h*, Das Chloralhydrat, ein neues Hypnoticum und Anaestheticum (хлоралгидрат — новое снотворное и анестезирующее), Berlin 1869.

² *А р х а н г е л ь с к и й* (*Archangelsky*), Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1901, Bd. 46, S. 347.

В моче хлоралгидрат появляется отчасти в виде трихлорэтилглюкуроновой кислоты (урохлораловая кислота).¹ Часть его подвергается постепенному разложению и вызывает затяжное добавочное выведение хлоридов мочой. При своем превращении в урехлораловую кислоту галоидозамещенный альдегид, хлорал, сначала подвергается процессу восстановления в соответствующий алкоголь, трихлорэтилалкоголь $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OH}$, а затем связывается с глюкуроновой кислотой. Урехлораловая кислота неядовита. Поэтому соединение с глюкуроновой кислотой, которое, вообще, имеет место для многочисленных веществ, и особенно для циклических соединений, является обезвреживающим процессом.

Образование соединений лекарственных веществ с глюкуроновой кислотой имеет значение и для практического врача, потому что некоторые из парных глюкуроновых кислот, например как раз урехлораловая кислота, восстанавливают окись меди в щелочном растворе. Моча, содержащая эти парные глюкуроновые кислоты, может поэтому при испытании ее восстанавливающих свойств дать неверное указание на содержание в ней сахара. Однако дрожжи не сбрасывают глюкуроновой кислоты, и парные соединения вращают плоскость поляризации влево.

Как правило, хлоралгидрат в дозе в 1,0 г для взрослого ведет ко сну; дозы в 2,0—3,0 г вызывают глубокий сон. Вследствие хорошей растворимости и всасываемости вещества сон наступает очень скоро после приема и держится около восьми часов, обычно не оставляя побочных действий. У некоторых лиц после употребления хлорала появляются высыпи, другие отвечают на местное раздражающее действие вещества в желудке желудочным расстройством. Бывают, наконец, и идиосинкразии, при которых снотворное действие отсутствует, а вместо него появляются даже явления возбуждения. Поэтому при первом опыте нельзя превышать дозу в 1,0 г.

Для успокоения состояний психического возбуждения, при белой горячке (*delirium tremens*) и для борьбы с судорогами (эклампсия, тетанус, отравление стрихнином) необходимы значительно большие приемы, даже превышающие максимальную дозу в 3,0 г *pro dosi* (по ФVII, высшие приемы 2,0 *pro dosi*, 6,0 *pro die* *).

При этом в высокой степени уже начинают иметь значение и опасные свойства вещества.

Опасность от хлоралгидрата угрожает прежде всего сердцу и сосудам. Его действие, вообще, похоже на длительное мягкое действие хлороформа и совершенно так же, как при действии хлороформа, хлоралгидратом рано поражаются нервные центры сосудов и сердце. У больных с ожирением сердца, с миодегенерацией, артериосклерозом и т. д. эти опасные нарушения наблюдаются уже после снотворных доз; после очень больших доз у таких больных может наступить внезапная смерть от поражения сердца. Поэтому всякая недостаточность сердца является главным противопоказанием к применению хлоралгидрата. Наоборот, артериосклеротики с высоким кровяным давлением хорошо переносят его как снотворное в дозах в 1,0—2,5 г.² Хлоралгидрат уже в терапевтических дозах вызывает, так же, как и

¹ Musculus u. Mering, Bericht d. Deutschen chem. Ges. 1875, Bd. 8, S. 640; Mering, Zeitschr. f. physiol. Chem., 1882, Bd. 6, S. 480; E. Külz, Pflüg. Arch., 1882, Bd. 28, S. 506; Akamatsu u. Wasmuth, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 99, S. 108.

² Glaus, Schweiz. med. Woch., 1920, Nr. 38.

хлороформ, падение кровяного давления. Пульс становится мягким, а амплитуда пульса большой.

В опыте на животном границы между концентрациями в крови, действующими наркотически и повреждающими кровообращение, лежат близко друг к другу. В опыте на собаке содержание хлоралгидрата в крови при глубоком хлораловом сне было 0,03—0,05%; при содержании в 0,056% кровяное давление упало уже наполовину, а при 0,07 наступила остановка дыхания.¹

Действие хлоралгидрата на дыхательный центр тоже требует осторожности при его применении. Это имеет особенное значение при чувствительности дыхательного центра у детей.

При длительном употреблении развивается *привыкание*. Его можно доказать и на собаке.² Злоупотребление хлоралгидратом опасно еще и потому, что он, подобно действию хлороформного наркоза, вызывает дегенерацию паренхиматозных органов.

При этом, как при отравлении фосфором, повышен распад белка, разрушение которого не идет до нормальных конечных ступеней, а останавливается на более высокомолекулярных продуктах расщепления еще неизвестной природы, вероятно подобных пептону.³

Симптомы *острого отравления* соответствуют, в общем, признакам опасного для жизни наркоза и комы. В состоянии глубокого паралича скоро наступают явления недостаточного дыхания и тяжелые расстройства кровообращения. Температура тела падает. При очень быстром всасывании хлоралгидрата может наступить совершенно внезапно смерть вследствие парализующего действия на сердце: отравленный падает мертвым. При более медленном восприятии яда развивается кома, полная анестезия, угасание рефлексов, и смерть наступает от паралича дыхания при очень плохой работе сердца. Зрачок при этом, в противоположность тому, что наблюдается при морфийном отравлении, расширен.

Терапия острого отравления хлоралгидратом состоит в удалении яда промыванием желудка (рвотные, конечно, не действуют вследствие паралича рефлексов, вызывающих рвотный акт). В тяжелых случаях — искусственное дыхание. Пока оно еще не необходимо, прибегают к раздражению чувствительности (вещества, раздражающие кожу), подкожным инъекциям растворимых препаратов кофеина, камфоры, корамина и вдуванию CO_2 .

Хроническое отравление хлоралгидратом дает различные аномалии, особенно в области пищеварительных органов, вазомоторные и психические нарушения, далее очень часты заболевания кожи. Привыкание напоминает хронический морфинизм. В таких случаях явления воздержания могут выразиться в наступлении состояния страха и в бессоннице.

Недостатки хлоралгидрата быстро вызвали поиски сходно действующих замещающих его веществ, и число введенных в практику и действительно в настоящее время широко применяемых средств из

¹ Архангельский (Archangelsky), Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1901, Bd. 46.

² Biberfeld, Biochem. Zeitschr., 1918, Bd. 92, S. 198.

³ Harnack u. Remertz, Fortschr. d. Medizin, 1893, Bd. 11, Nr. 7.

⁹ Г. Мейер и Р. Готлиб—575

группы алкоголя и хлороформа очень велико. Однако ни одно из снотворных не отвечает одновременно *всем* требованиям: одно обладает неприятным запахом и вкусом (паральдегид), другое — неблагоприятными соотношениями всасывания и выделения (сульфонал). Повторное употребление некоторых средств исключается легким наступлением привыкания (амиленгидрат) или опасными побочными действиями. С другой стороны, и различные формы нарушения сна, а также колеблющаяся индивидуальная чувствительность к отдельным средствам вызывают потребность в многочисленных снотворных.

Если просмотреть ряд снотворных, идущий за хлоралгидратом, то можно вывести эмпирическое правило: *не содержащие галоидов соединения в общем меньше действуют на сердце и сосуды, чем содержащие галоиды, особенно хлор*. Этот факт соответствует наблюдениям, которые до сих пор сделаны при ингаляционной анестезии.¹ Расстояние усыпляющих доз от таких, которые уже вызывают нарушения дыхания и кровообращения, в общем, больше у снотворных, не содержащих галоидов.

Воздействием хлоралгидрата на безводную глюкозу получают новое, очень стойкое соединение — *хлоралозу*.² Нерасщепленная молекула ее вызывает снятие функции большого мозга, и то время как рефлекторная возбудимость скорее повышена. Такая картина действия выгодна при постановке некоторых опытов на животных,³ и в этом направлении хлоралоза находит применение. Для человека это средство в качестве снотворного непригодно.

Замещающие хлоралгидрат вещества, из которых в организме образуется хлорал, могут иметь принципиальные преимущества перед основным веществом. Это относится к *хлораламиду*, $\text{Chloralum formamidatum}$ $\text{CCl}_3 \cdot \text{CON} \cdot \text{HCO} \cdot \text{NH}_2$, образуемому соединением безводного хлорала с формамидом. Это — кристаллы, растворимые только в 30 частях воды, неедкие, но слабо-горькие на вкус. Отсутствие раздражающего действия на желудок и мало выраженный вкус являются преимуществами этого средства перед хлоралгидратом. Так как действие основано на постепенном отщеплении хлоралгидрата, сон наступает много позже и менее верно. Приблизительно 3 г хлораламида соответствуют 2 г хлоралгидрата (максимальный прием 4,0 pro dosi).

Другим содержащим хлор снотворным является трихлоризопропиловый алкоголь, *изопрал*⁴ $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{OH} \cdot \text{CH}_3$; препарат легко растворим и хорошо всасывается; 0,5—1,0 г действуют снотворно через полчаса-час.

Следующим гомологом является трихлоризобутиловый спирт — $\text{CCl}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, называемый *хлоретоном*, *ацетонхлороформом* или *хлорбутанолом* (*Chloretonium*, *Acetonchloroformium*, *Chlorbutanolium*). По своему действию он похож на хлоралгидрат, но дает более сильное оглушение области ствола мозга, подавляя, например, псевдобольные, тошнотные и рвотные рефлексы. Он является составной частью *наутизана* (*Nautisan*), одного из важнейших средств против морской болезни.⁵ Дозы — как при изопрале.

¹ F. Flury, Vers. D. Pharmacol., 1928.

² Heffter, Ber. d. Deutschen chem. Ges., 1889, Bd. 22, S. 1050.

³ Hanriot et Richet, Arch. intern. de Pharmacodyn., 1897, vol. 3, p. 191.

⁴ Impens, Fleischmann, Finkh, Med. Klinik, 1910, Nr. 47; Traugott, Berl. kl. Woch., 1912, Nr. 3; Gudden, Münch. med. Woch., 1912, S. 83 и след.

⁵ H. Molitor u. E. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 115.

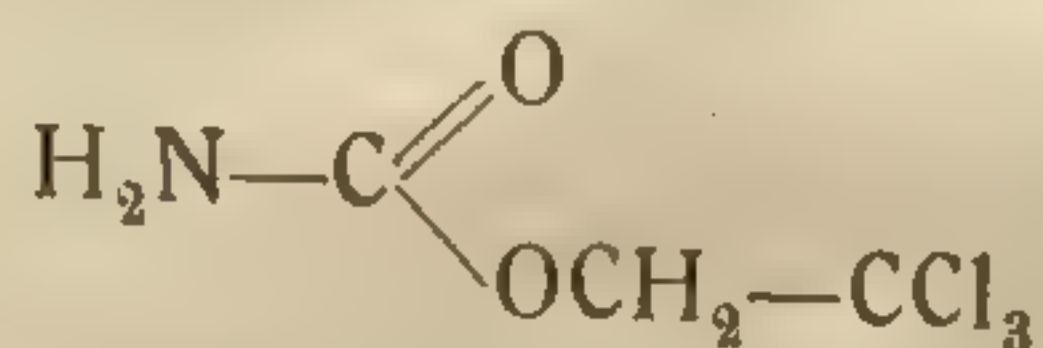
К классу
раль (Volunt
он стоит по с
следнего он с
жет быть об

Это медле
вается. В опы
тостью. В тер
так что нельз
дозы в 0,5—
зультаты при
Алейдрин
вой кислоты:

Его употре
по 1,0 до 2,0
Авертин
образует бесц
Кипячение ил
ложение с об
гида. Продае
гидрате (1 см
грамм веса, оч
углубляющий
мозговых рефл
шие операции
ности управл
надобностями
лишь в качеств
с дополнитель

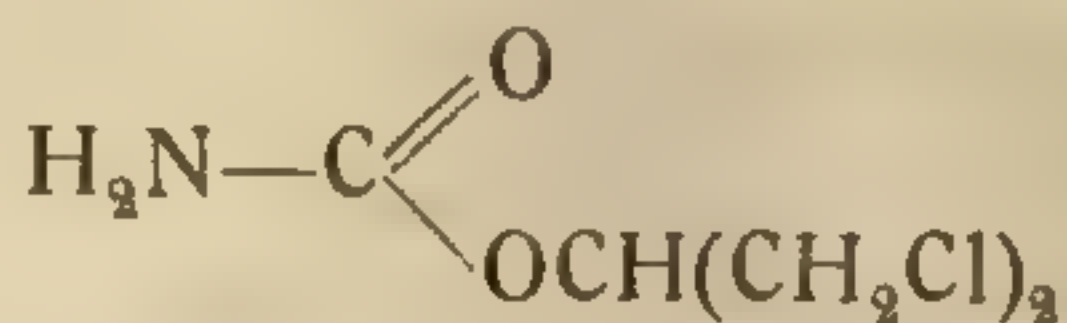
¹ Willsta
1922, Nr. 48.
² Maas, Bio
1912, Nr. 39.
³ Eichho
тические и клини
Ber., 1927—1930;
красках: Barlo
1931, vol. 41.
Проведение
кислород ввиду зна
супак., 1934, В

К классу мягко действующих снотворных принадлежит и волюнталь (Voluntal).¹ Это трихлорэтиловый эфир карбаминовой кислоты; он стоит по своему составу между хлоралгидратом и уретаном. От последнего он отличается вхождением трех атомов хлора и поэтому может быть обозначен как трихлоруретан (Trichlorurethanum):



Это медленно растворяющийся порошок, который хорошо всасывается. В опыте на животном он оказался наркотиком с малой ядовитостью. В терапевтических дозах он нацело разрушается в организме, так что нельзя ожидать ни кумуляции, ни последствия. Для человека дозы в 0,5—1,0 г оказались безвредными и дающими хорошие результаты при легких нарушениях сна.

Алейдрин (Aleudrin) есть дихлоризопропиловый эфир карбаминовой кислоты:



Его употребляют в дозах по 0,5 как успокаивающее и в дозах по 1,0 до 2,0 — как снотворное.²

Авертин (Avertin),³ трибромэтиловый спирт, $\text{CBr}_3\text{CH}_2\text{OH}$, образует бесцветные кристаллы, растворимые в теплой воде до 3,5%. Кипячение или длительное освещение раствора может вызвать разложение с образованием жестокораздражающего дибромацетальдегида. Продается также в виде концентрированного раствора в амиленгидрате (1 см³ = 0,66 авертина). Введенный в клизме по 0,1 на килограмм веса, очень быстро вызывает чувство усталости и затем быстро углубляющийся сон с расслаблением мышц и погашением спинномозговых рефлексов, так что на спящем можно производить даже большие операции. Из-за опасности паралича дыхания и затруднительности управления ректальным наркозом сообразно с желанием и надобностями хирурга, авертиновые клизмы применяются почти лишь в качестве так называемого «основного наркоза» (Basisnarkose)⁴ с дополнительным последующим наркозом эфиром или закисью азота.

¹ Willstätter, Straub u. Hauptmann, Münch. med. Woch., 1922, Nr. 48.

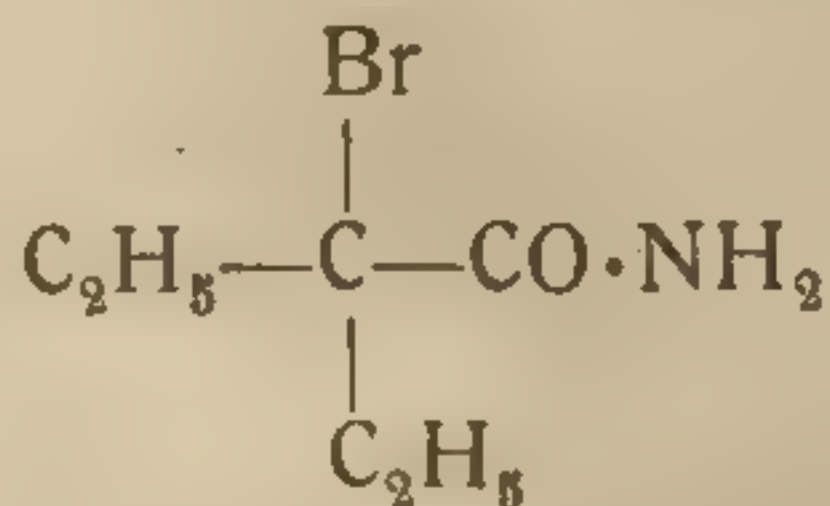
² Maas, Biochem. Zeitschr., 1912, Bd. 4; Happich, Münch. med. Woch., 1912, Nr. 39.

³ Eichholz, D. med. Woch., 1927, Nr. 17; очень многочисленные теоретические и клинические работы об авертине отчасти собраны в мерковском Jahresber., 1927—1930; авертин, Pernocton, Phanodorm и др. ($\text{N}_2\text{O} + \text{O}_2$); опыты на крысах: Barlow, Duncan a. Gledhill, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1931, vol. 41.

⁴ Проведение родов ■ авертиновом полусне должно быть категорически отклонено ввиду значительной опасности для новорожденного (F. R. Wahl, Arch. Gynäk., 1934, Bd. 157).

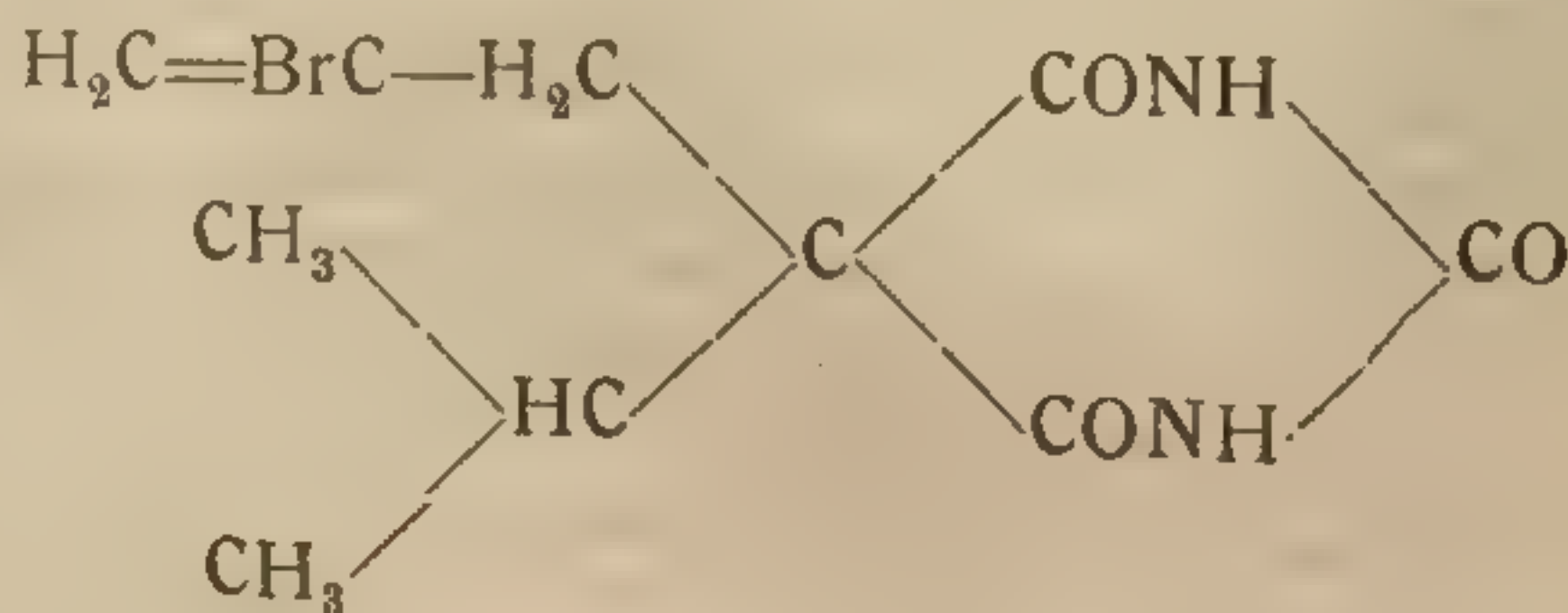
Рекомендовали также медленно и с перерывами вливать 3% водный раствор авертина в локтевую вену ($1 \text{ см}^3 = 0,03$ авертина на килограмм веса) для получения кратковременного *опьянения* (Rausch), достаточного для малых операций. ¹ Авертиновое действие, само по себе, держится недолго, потому что авертин быстро обезвреживается путем образования парного соединения с глюкуроновой кислотой. ² В большом мозгу авертин, повидимому, непосредственно поражает только чувствительные области, так как даже при глубоком авертиновом сне у человека возбудимость двигательных полей коры к раздражениям электрическим током оказалась совершенно неизменной в то время как при эфирном или хлороформном оглушении она всегда исчезает. ³

Нейронал (Neuronal) ⁴ есть бромдиэтилацетамид:



Это — труднорастворимый в воде порошок жгучего вкуса, действующий в дозах в 0,5—1,0. До сих пор ничего не сообщалось об опасном действии или кумуляции.⁵ Ему аналогичен *неодорм* (Neodorm), бромэтилизопропилацетамид.

Ноктал (Noctal)



изопропилбромпропилен-малонил-мочевина; рекомендовался как снотворное в дозах в 0,1. 6

Перноктон (Pernocton), изобутилбромпропиленмалонилмочевина применяется в виде растворимой в воде натронной соли внутривенно для получения полного наркоза: 7

¹ Kirschner (Chirurgenkongressbericht), Berlin 1930.
² Nestmann, Klin. Woch., 1928 Nr. 40, S. 42.
³ Gschäbner, Dtsch. Woch., 1928 Nr. 40, S. 42.

³ Cushing, Proc. Nat. Acad. of Sci. U. S. A., 1928, Nr. 40 u. 49.

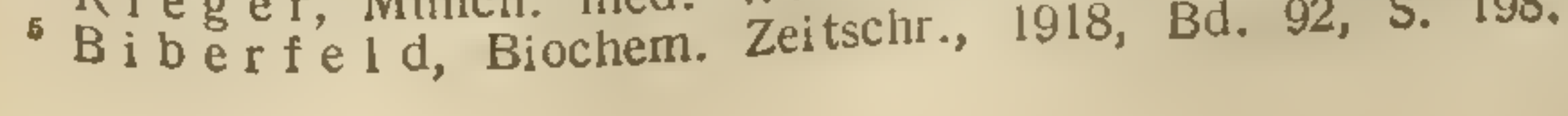
³ Cushing, Proc. Nat. Acad. of Sci., U. S. A., 1931, Mai; подробное сообщение об авертиновом наркозе с литературой: E. P. Goldschmidt u. S. C. Harvey, Klin. Woch., 1932, Nr. 1/2.

⁴ Fuchs u. E. Schultze, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 25.

⁵ Bleibtreu, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 25.
Therapie d. Gegenwart, 1905, S. 14.
⁶ Auen Med. Klinik, 1907.

⁶ Auen, Med. Klinik, 1927.

7 В и т т, Klin. Woch., 1927, Nr. 16. Боль (Schmerz). 1929, Aug. 1/2. Сравнительное исследование: М. V o g t, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 152.



Содержащаяся в бромурале изовалериановая кислота тоже обладает слегка оглушающим действием. Поэтому для умеренного ослабления рефлекторной возбудимости, следовательно и в качестве усыпляющего средства, можно применить *корень валерианы*, *radix Valerianaе*, в виде настоя (15 : 200), в виде *tincturae Valerianaе* или в форме различных препаратов валерианы. Деятельные составные части содержатся в эфирном масле, но легко разлагаются, так что экстракты валерианы обладают ненадежным действием.¹

Эфирное валериановое масло понижает возбудимость головного и спинного мозга.² Деятельными составными частями его являются *борнеол* ($C_{10}H_{17}OH$) и *борнеоловый эфир изовалериановой кислоты* ($C_{10}H_{17} \cdot OC \cdot CH_2(C_3H_7)_2$). Этот эфир обладает слабым наркотическим действием.³ Борнеолизовалериановый эфир применяется под названием *борнивала* (0,5 повторно в день в капсулах), а ментоловый эфир, смешанный с ментолом, введен под названием *валидола*; повидимому пригоден в качестве слабого снотворного и успокоительного и диэтил-амид изовалериановой кислоты — *валил* (Valyl).

В дополнение к содержащим галоиды снотворным мы укажем еще два снотворных средства. Это так называемые *сульфоны*, в которых углеводородные группы (пропан и бутан) связаны не с галоидом, а с *этилсульфовыми группами*. Эти вещества — диэтилсульфонируемый пропан ($C_2H_5SO_2)_2 = C(CH_3)_2$, называемый *сульфоналом* (Sulfonal) и соответствующий бутан ($C_2H_5SO_2)_2 = C(CH_3) \cdot (C_2H_5)$ *трионал* (Trional) или метилсульфонал.

Сульфонал образует бесцветные и безвкусные, почти нерастворимые в холодной воде кристаллы. В дозе 1,0—2,0 (1,0! pro dosi, австрийская фармакопея 2,0! pro dosi * по ФVII высший однократ. прием 2,0, суточный 4,0*), при приеме порошка с достаточным количеством теплой жидкости он вызывает сон, возникающий через 1—2 часа. Действие, вследствие плохой растворимости, не только медленнее наступает, но и дольше длится. После пробуждения часто остается легкое чувство головокружения, часто еще на другой день держится сонливость.

Еще более действителен, чем сульфонал, трионал — аналогичное соединение, в котором на месте одной из двух метиловых групп введена этиловая.

Трионал (метилсульфонал) более растворим и быстрее вызывает сон. Дозы в 1,0—1,5 вызывают сон уже через $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ часа (1,0! pro dosi, австр. фармакопея 2,0!).⁴

Сульфонал и трионал в допустимых дозах не оказывают вредного влияния на кровообращение, дыхание и пищеварительный аппарат. Однако после очень больших доз или при длительном употреблении малых доз наступают явления отравления, сказывающиеся прежде

¹ Kochmann, D. med. Woch., 1904, S. 57.

² Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1876, Bd. 5.

³ Kionka, Arch. intern. d. Pharmakodynamie, 1904, vol. 13.

⁴ О влиянии других сульфонов см. D. Diehl, Diss., Marburg 1894. Об отношении их растворимости в жирах к действию: Fr. Baum, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 42.

его на пи
ной нервной

Трионал,
Этот пос
которое кол
веществ
опасность кум
вещества обог
вещества, част
сульфонала.

Симптомы
вещества, атаксич
сторон почек
образное глуб
в моче порфир
застойный, но
порфирин в бо
опасности, а г
регулярное ис

Не содер
бодным от п
но² (Paral
меризации о
которого связ
соединения.

Паральдегид
своеобразно н
точно хорошо р
уже через коро
наркотически, н
обмен. Для дейс
длительное при
приятных побоч
силь до 4,0—6,0
носятся без вр
и после алкого
явление. Единст
средства заключ
дается красным
тен в выдыхаем
и неизменном

Амиленгид
третичный ам

Н. Fisch
Cervell
Bumke,
chiatrie u. Neurg

всего на пищеварительном аппарате и обмене, а также и на центральной нервной системе.

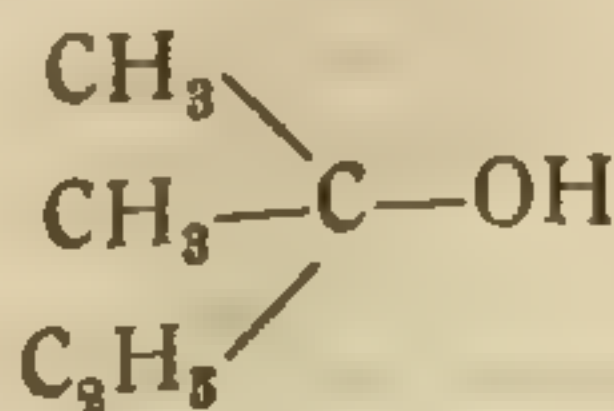
Трионал, как и сульфонал, часто вызывает хороший сон еще и в следующую ночь. Это последствие доказывает, что в организме еще 24 часа спустя имеется некоторое количество вещества в деятельной форме. Длительное последствие обоих веществ связано с опасностями. Более трудно разрушающемуся сульфоналу опасность кумуляции еще более свойственна. За счет слишком длительного при- менения обоих веществ надо отнести большинство многочисленных случаев отравления, часто наблюдавшихся прежде при неосторожном применении, особенно сульфонала.

Симптомы отравления сульфоналом и трионалом выражаются в стойком отуплении, атаксии, запоре, рвоте, желудочных болях и явлениях раздражения со стороны почек, альбуминурии и нефрите. В большинстве случаев имеется и своеобразное глубокое изменение красящего вещества крови, ведущее к появлению в моче порфирина.¹ Вызванное этим красное окрашивание мочи, правда, — непостоянный, но частый признак отравления сульфоналом или трионалом. Гематопорфирин в большинстве случаев появляется рано и может служить сигналом опасности, а потому при длительном употреблении этих снотворных требуется регулярное исследование мочи.

Не содержащие галоидов снотворные. Снотворным, почти свободным от побочного действия на другие органы является паральдегид² (Paraldehydum). Паральдегид представляет собой продукт полимеризации обычного альдегида (уксусного) CH_3COH , три молекулы которого связаны между собой в паральдегиде в виде кольцеобразного соединения.

Паральдегид — прозрачная, бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость с своеобразно неприятным запахом и жгучим вкусом. В воде паральдегид достаточно хорошо растворяется (1 : 8) и легко всасывается, так что действие наступает уже через короткое время (10—15 минут) после приема. Паральдегид действует наркотически, не влияя при этом ни на дыхание, ни на кровообращение, ни на обмен. Для действия при бессоннице обычно достаточно дозы в 3,0 г, причем даже длительное применение этой дозы не влечет за собой никакой опасности или неприятных побочных действий. В тяжелых случаях бессонницы дозы нужно повысить до 4,0—6,0 г (5,0! pro dosi), но и гораздо большие дозы (даже 30—60 г) переносятся без вреда.³ По некоторым исследованиям, после паральдегида, как и после алкоголя, быстро наступает привыкание, но это совсем не постоянное явление. Единственный недостаток этого довольно безвредного и действительного средства заключается в его неприятном остром вкусе, который лучше всего заглушается красным вином или чаем, а также в его сивушном запахе, который замешается в выдыхаемом воздухе еще на другой день вследствие медленного выведения в неизменном виде.

Амиленгидрат (Amylenum hydratum), диметилэтилкарбинол, третичный амиловый спирт:



¹ H. Fischer, О порфирине в Bethes Handb. d. Physiol.; 1928.

² Cervello, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1883, Bd. 16.

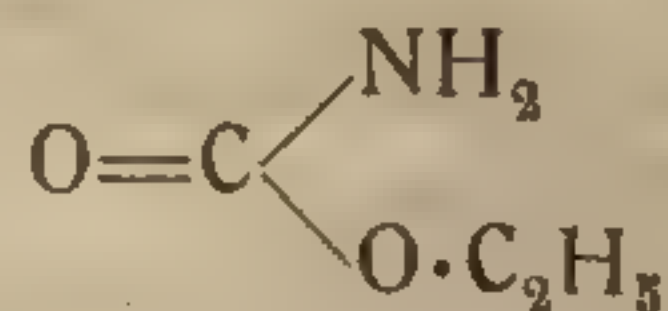
³ Bumke, Münch. med. Woch., 1902, Nr. 47, S. 1958; Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol., Bd. 12; там же полная литература.

Бесцветная, маслянистая, в воде довольно легко (1 : 8) растворимая жидкость с неприятным запахом, похожим на паральдегид. По интенсивности своего снотворного действия амиленгидрат стоит между хлоралгидратом и паральдегидом (1,0 г хлоралгидрата = 2,0 амиленгидрата = 3,0 паральдегида *). Поскольку соединения амилового ряда, так называемые сивушные масла,^{1*} в общем действуют на центральную нервную систему сильнее, чем этиловый спирт, побочное действие амиленгидрата на дыхание и кровообращение выступает сильнее, чем у паральдегида, но в этом смысле амиленгидрат считается гораздо менее опасным, чем хлоралгидрат. Обычная доза 2,0 г (4,0! pro dosi) в желатиновых капсулах в растворе или клизме. Средство имеет тот же недостаток, что и алкоголь: оно вызывает уже в усыпляющих дозах состояние опьянения, причем сильно действует и на двигательные центры, так что у животных наблюдается беспокойство, а при отравлении — тяжелые судорожные состояния.² Легко наступает привыкание.

У собак ежедневным введением средства в течение нескольких недель достигается выносливость к вдвое большей дозе, чем исходная снотворная.³

Все следующие снотворные содержат амидную, особенно карбамидную группу $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$.

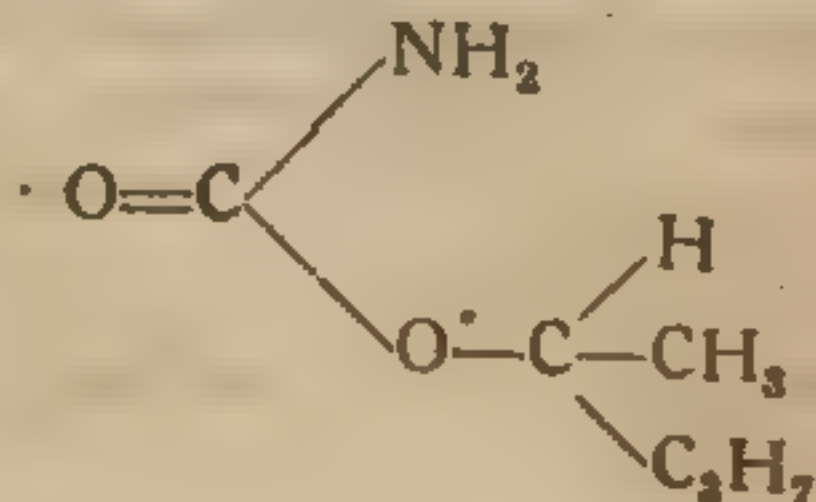
Уретан (Urethanum), этиловый эфир карбаминовой кислоты.



Кристаллы без цвета и запаха, соленого вкуса, легко растворимы в воде. Легко всасывается и выводится мочой отчасти неизменным, отчасти расщепленным. Прием — 1—3 г.

Уретан отвечает всем требованиям в смысле отсутствия неприятных побочных действий, а также в смысле растворимости, вкуса и запаха. В опыте на животных оказался превосходным снотворным, почти совсем не действующим на сердечную деятельность даже в больших дозах.⁴ Это безвредное снотворное средство пригодно для детей,⁵ но для взрослых оно слишком слабо и ненадежно.

В качестве снотворного для детей еще лучшим средством оказался метилпропилкарбинолуретан, продающийся под названием гедонала (Hedonalum).⁶ Он содержит вместо этиловой группы ■ карбаминовой кислоте радикал метилпропилкарбинола:



Это бесцветные кристаллы с несколько неприятным вкусом, похожим на вкус перечной мяты, трудно растворимые в воде. В дозах 1,0—2,0 гедонал вызывает

^{1*} В сивушном масле имеется также примесь сильно действующих — изобутилового и изопропилового — спиртов. *

² Harnack u. Herm. Meyer, Zeitschr. f. kl. Med., 1894, Bd. 24, S. 374.

³ Biberfeld, Bioch. Zeitschr., 1918, Bd. 92.

⁴ Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1885, Bd. 20, S. 203.

⁵ Bertling, Berl. kl. Woch., 1912, S. 147.

⁶ Dreser, Versamml. d. Naturforsch. u. Ärzte, 1899.

гораздо более снотворно (в оболочках). Де-
тому оно ненадежно.
результатно. Ем-
того, к гедоналу

Уретан ос-
в дозах 0,5—
1,5 г в клизм-
кровообращен-
Анонал (А

как видно из снотвор-
баминовокислоты
рата). Трудно
лический поро-
ным.

Седормид (S)

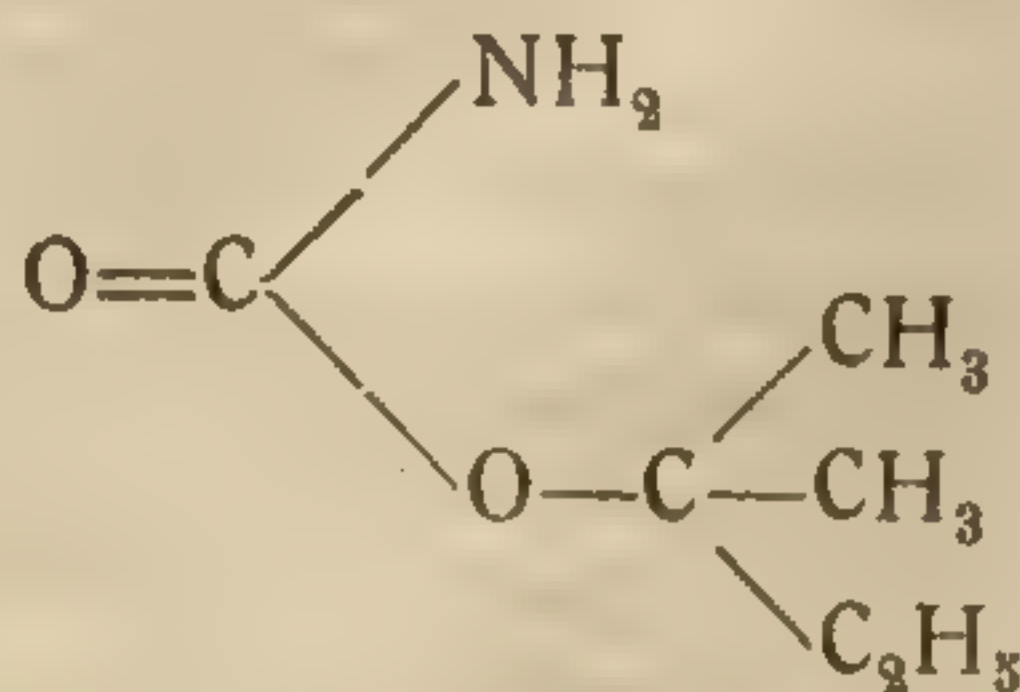
очень мало рас-
пняющее» сред-
сна. 4 Дозы —
Сходно дейст-
-(C₂H₅)C · CONH₂
Карбамид т-
действующих в
туровой кислот

¹ E. Müller
литературная свод-
Eckstein
Huber, M.
Nauman

гораздо более сильное снотворное действие, чем этилуретан (лучше всего давать в облатках). Действие гедонала восхваляется отдельными авторами, но повидимому оно ненадежно даже в случаях легкой бессонницы у взрослых, а часто и безрезультатно. Ему мешает сильная полиурия, вызываемая этим средством. Кроме того, к гедоналу, как и к уретану, повидимому легко развивается привыкание.¹

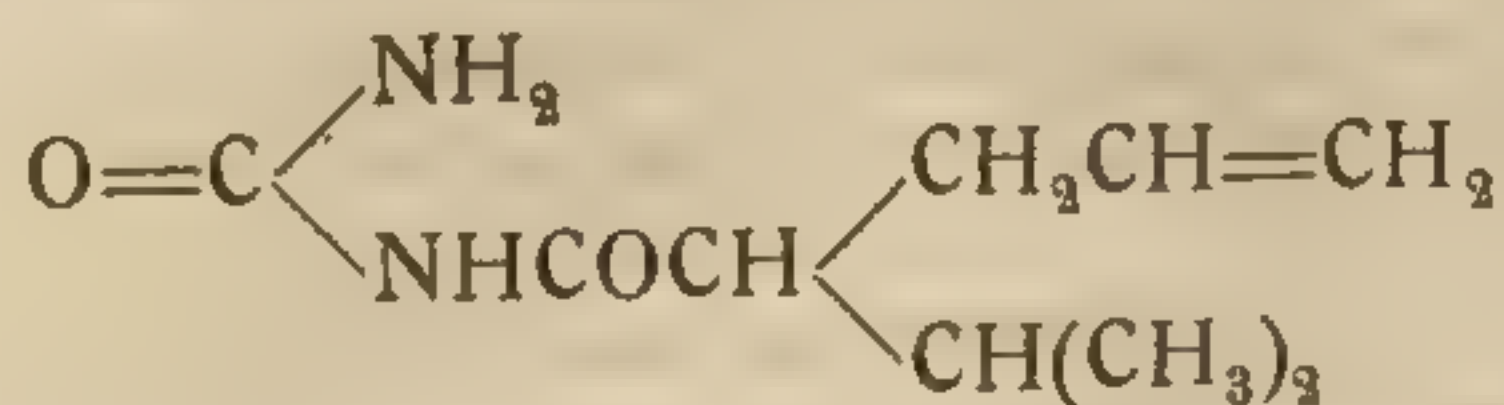
Уретан особенно применим в грудном и раннем детском возрасте в дозах 0,5—1,0 г в слизистом растворе, у более взрослых детей до 1,5 г в клизме.² Он почти лишен побочных действий на дыхание и кровообращение.

Апонал (Aponalum):



как видно из формулы, химически близок к гедоналу и является карбаминовокислым эфиром третичного амилового спирта (амиленгидрата). Трудно растворимый, похожий по запаху на камфору кристаллический порошок; является в дозах 1,0—2,0 г³ хорошим снотворным.

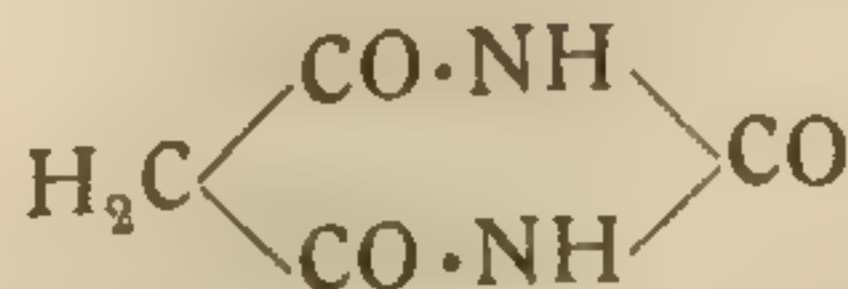
Седормид (Sedormid), аллилизопропилацетилкарбамид



очень мало растворимый в воде, почти безвкусный порошок, «усыпляющее» средство, облегчающее только наступление естественного сна.⁴ Дозы — 1—3 таблетки по 0,25 г.

Сходно действует новонал (Novonal), диэтилаллилацетамид $(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot (\text{C}_3\text{H}_5)\text{C} \cdot \text{CONH}_2$.

Карбамид также входит в состав ядра большого числа снотворно действующих веществ, производных малонилмочевины, т. е. барбитуровой кислоты



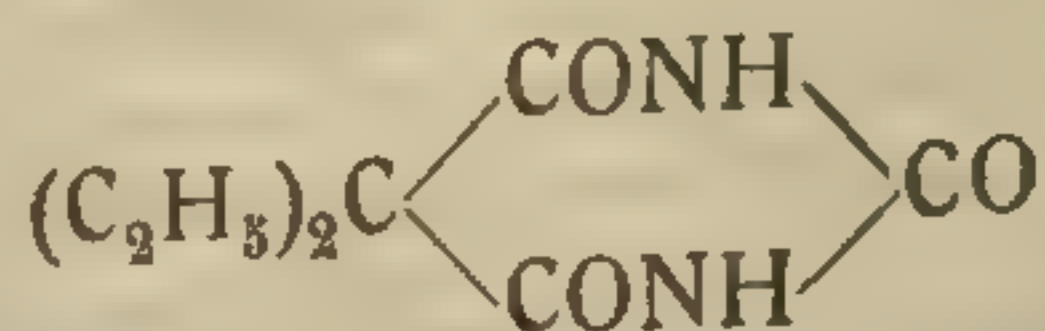
¹ E. Müller, Münch. med. Woch., 1901, Nr. 10, S. 383; там же подробная литературная сводка.

² Eckstein u. Rominger, см. выше.

³ Huber, Med. Klinik, 1911, Nr. 32.

⁴ Naumann, D. med. Woch., 1928, Nr. 28.

Веронал (Veronal)¹ (американский барбитал), диэтилбарбиту-
ровая кислота



кристаллический порошок слабо-горького вкуса, плохо растворим в воде (1 : 170 при 15°). Средняя снотворная доза 0,5, для женщин иногда достаточно 0,25—0,30 (0,75! pro dosi и 1,5! pro die; по Ф VII те же дозы *). Обычно через полчаса-час после приема таких доз наступает сон, однако в смысле времени наступления действия имеются большие индивидуальные колебания.²

Однатриевая соль диэтилбарбитуровой кислоты [веронал-натрий или *мединал* (Medinal)] лучше растворима в воде и поэтому для приготовления некоторых лекарственных форм употребляется предпочтительно перед вероналом. Почти не наблюдается побочного действия на сердце и дыхание; самые неприятные из наблюдавшихся явлений — головокружение, склонность к рвоте и слишком долгая сонливость на следующий день. Это затяжное действие зависит от медленного выведения веронала.³ В обмене большая часть его не изменяется. После подкожного применения малых доз веронал-натрия около 90% введенного вещества появляется в моче, но при приеме больших доз величина выведения падает до 40—50% и не увеличивается при продолжающихся приемах средства.⁴ Поэтому нечего удивляться, что в некоторых случаях вещество может действовать кумулятивно. При этом наблюдается держащаяся днями сонливость и отупение.

Величина смертельной дозы веронала для человека необычайно колеблется, в зависимости от выносливости, в особенности органов кровообращения. В то время как однократный прием даже 5,0 у здоровых молодых людей вызывает только затяжную сонливость без угрожающих явлений,⁵ в других случаях 4,0⁶ или 4,5—5,0⁷ действуют смертельно. Отравление характеризуется наступлением глу-

¹ E. Fischer u. v. Mering, Therapie der Gegenwart, 1903, S. 97, u. Med. Klin., 1905, Nr. 52, S. 1327.

² Само собой разумеется, что длительность действия снотворного зависит и от величины и скорости его выведения почками. Согласно опытам на животных, диуретическое обезвреживание веронала может быть значительно усилено введением щелочей. R. Fischer u. H. Salzer, Wien. kl. Woch., 1936, Nr. 14. Отсюда понятны и выводы для медицинской практики.

³ E. Fischer u. v. Mering, Therapie d. Gegenwart, 1904, u. Aug. Hoffmann, Inaug.-Diss., Giessen 1906; Handorf, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1922, Bd. 28, S. 56.

⁴ Bachem, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 68, S. 228; о точном методе определения с помощью уксусного эфира см. G. Coronedi u. G. Biancalani, Diagn. e Tecnica di laboratorio, Napoli 1931.

⁵ Felden, D. med. Woch., 1923, Nr. 25.

⁶ Huismans, Münch. med. Woch., 1920, S. 884.

⁷ Stenitz, Therapie d. Gegenwart, 1908, S. 203; Bofinger, D. med. Woch. 1922, Nr. 45, u. Herz, ibid., 1923, Nr. 13.

¹ Boenhe
kunde u. Psych
² Jacob
³ Kleist,
S. 203.
⁴ Beckm
⁵ UMBER,
⁶ Gaisbö
⁷ Bachem
v. Noor
сильнее, чем соо
Pfeiffer, Ho
Arch. f. exp. Path.
Ther., 1926, vol.
снотворное оглуш
Pharm., 1928, Bd
Path. u. Pharm.,

бокой потери сознания при незначительном нарушении дыхания и работы сердца, полным угасанием роговичного рефлекса при вялой реакции на свет слегка суженного зрачка. В самых тяжелых случаях наступает, подобно тому как это бывает при морфийном отравлении, выраженный миоз и неподвижность зрачка.¹

Анализ отравления вероналом указывает на то, что им вызывается специфический паралич сосудов,² особенно брюшных, зависящий частью от центрального действия, частью же и от воздействия на стенки сосудов. По клиническим наблюдениям действие снотворных доз на кровообращение не очень значительно.³

Большими дозами дыхание замедляется и объем его резко уменьшается.⁴ Большие дозы веронала снижают температуру тела на несколько градусов.⁵

Для лечения отравления применяется, кроме согревания, как противоядие — кофеин и другие центральные возбуждающие средства, но обычно тяжелое отравление вероналом кончается смертью от пневмонии.⁶

Кристаллическое соединение диэтилбарбитуровой кислоты и кодеина с прибавкой вероналнатрия (мединала)⁷ имеется в продаже под названием *кодеонала* (Codeonal). Обычная доза в 0,34 г (2 таблетки) соответствует 0,036 г кодеина и 0,3 вероналнатрия.

Хороший препарат *сомнацетин* (Somnacetin)⁸ — смесь вероналнатрия — 0,3, кодеина — 0,035 и фенацетина — 0,25.

Соединение веронала (1 мол.) с пирамидоном (2 мол.) называется *верамоном* (Veramon). Его действие складывается из частично антагонистических влияний обеих составных частей смеси таким образом, что оглушающее, в особенности же ослабляющее дыхание действие веронала и возбуждающее двигательные центры действие пирамидона взаимно почти снимают друг друга, в то время как общее обоим *анальгетическое* действие взаимно усиливается.⁹ Верамон — белый, хорошо растворимый в теплой воде порошок, который продается в та-

¹ Boenheim, Med. Klinik, 1921, Nr. 42; Held, Zeitschr. f. Nervenheilkunde u. Psychiatrie, 1904, S. 369.

² Jacoby u. Roemer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 66.

³ Kleist, Therapie d. Gegenwart, 1904, S. 334; Steinitz, ibid., 1908, S. 203.

⁴ Beckmann, D. Arch. f. med. Klinik, 1915, Bd. 117, S. 418.

⁵ Ueber, Med. Klinik, 1906, S. 1254.

⁶ Gaisböck u. Ludwig, Wien. kl. Woch., 1927, Nr. 52.

⁷ Bachem, Berl. kl. Woch., 1912, Nr. 6; Gaupp, ibid. 1912, Nr. 7.

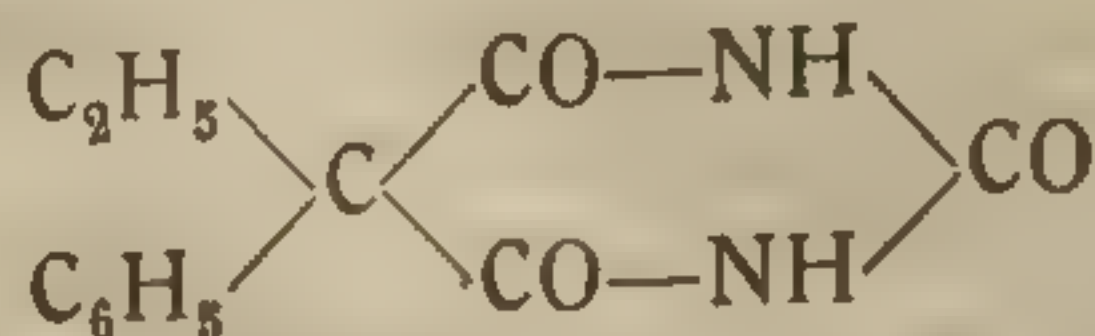
⁸ v. Noorden, Therapie d. Gegenwart, 1911, Nr. 6. «Снотворное» действие сильнее, чем соответствующих количеств вероналнатрия. Handelinck — см. выше.

⁹ Starkenstein, Therap. Monatschr., 1921, u. Kl. Woch., 1925, Nr. 3; Pfeiffer, Hoppe-Seyl. Zeitschr., 1925/26, Bd. 146 u. 154; Santesson, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 118; Magnus, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 29; смешиванием с гораздо меньшим количеством пирамидона снотворное оглушение усиливается. Steinmetzer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 135. О методике и теории ср. Loewes contr., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 114/16.

ком виде или в таблетках (по 0,4). Дозы — 1—2 таблетки, детям соответственно меньше.

Дипропилбарбитуровая кислота, *пропонал* (Proponal)¹ действует быстрее и сильнее, но вообще средство не имеет особых преимуществ перед вероналом.

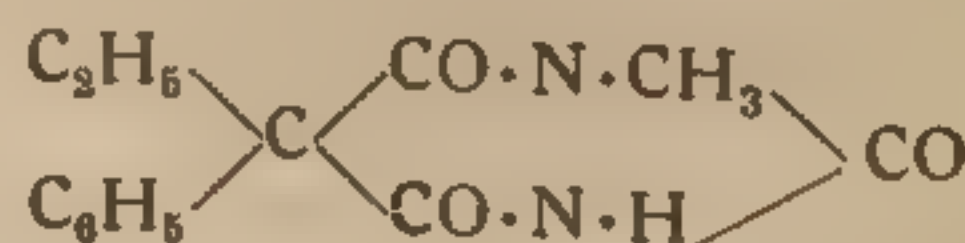
Этилфенилбарбитуровая кислота



люминал (Luminal), французский гарденал (Gardenal) введен с 1912 г. как лекарственное средство,² химически отличается от веронала тем, что одна этиловая группа замещена фенильной.

Сила действия по сравнению с вероналом значительно выше. Через $\frac{1}{2}$ часа — 1 час после приема 0,2—0,3 г люминала per os наступает сон. Натриевая соль легко растворима, и люминалнатрий имеет столь слабо щелочную реакцию, что его раствор можно впрыскивать под кожу, но надо всегда готовить свежий раствор.³ Люминал нашел широкое применение не только как снотворное средство, но и как успокаивающее для двигательных центров, особенно при борьбе с *эпилептическими судорогами*.⁴ Он почти вытеснил бромистые соли, составлявшие прежде главнейшее средство против эпилепсии. Его принимают несколько раз в день по 0,05—0,1 г, но не свыше 0,3 в день. В таких дозах он часто годами переносится без вреда. Его также рекомендуют и для лечения мигрени (по 0,1 г в день долгое время)⁵ и для борьбы с депрессивными состояниями страха.⁶ В остальном люминал сходен с вероналом. Из проявлений побочного действия описаны дерматиты и экзантемы.⁷

Метилированный люминал



называется *проминалом* (Prominal); он, повидимому, еще более пригоден для борьбы с эпилепсией.⁸

¹ E. Fischer u. v. Mering, Med. Klinik, 1905, S. 52; Röhmheld, Therapie d. Gegenwart, 1906, S. 190; Z. d. med. Woch., 1908, Nr. 14.

² Impens, D. med. Woch., 1912, S. 945; Raescke, Med. Klin., 1912, S. 865; Wetzell, Berl. kl. Woch., 1912, S. 937; Rosenfeld, Therapie d. Gegenwart, 1912, August, и другие авторы.

³ Juliusburger, Berl. kl. Woch., 1912, Nr. 20.

⁴ Hauptmann, Münch. med. Woch., 1912, Nr. 35.

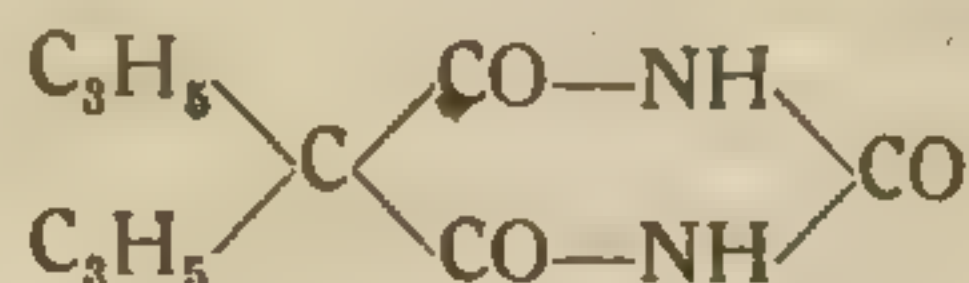
⁵ Strassburger, Kl. Woch., 1923, Nr. 34. u. Harris, British Medical Journ., 1922, p. 786; Mendel, Zeitschr. f. Nervenheilk., 1923, Bd. 77, S. 200.

⁶ Wexberg, Verh. deutscher Neurol., 1925, XV.

⁷ U. Curschmann, Therap. Monatschr., 1917, S. 148.

⁸ Weese u. Blum, D. med. Woch., 1932, Nr. 18.

Диаллилбарбитуровая, или дипропиленбарбитуровая кислота известна под названием диала (Dial), а недавно предложена под названием куррала (Curgal), в дозах по 0,1—0,3 г.



Это средство уже в малых дозах более действительно, чем веронал, но зато, повидимому, и более опасно. Средство расценивают очень различно. Побочные явления в виде клонических подергиваний, повидимому, часто наблюдаются.¹

Диал (0,05), смешанный с пирамидоном (0,15), называют цибальгином (Cibalgin).

Нумал (Numal), аллилизопропилбарбитуровая кислота, в смеси с пирамидоном называется аллионалом или аллоном (Allional, Allonal); оба препарата продаются в таблетках; сходное с вероналом обезболивающее и слабое снотворное средство.

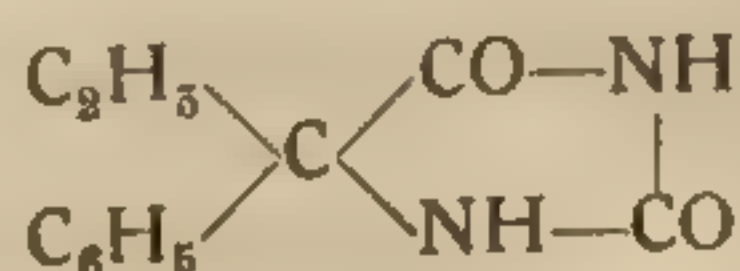
Амитал (Amytal) — изоамилэтилбарбитуровая кислота, растворенная в воде, служит для «основного наркоза» (Basisnarkose).²

Фанодорм (Phanodorm) — тетрагидролюминал, который благодаря присоединению водорода легче разрушается окислением; рекомендуется как очень мало ядовитое и хорошее снотворное (по 0,2).³

Эвипан (Evipan), метилциклогексанилметилмалонилуреид, быстро разрушается, действует только около пяти часов; в таблетках по 0,25.⁴

Сомнифен (Somnifen) — раствор диэтиламинных солей диэтил- и дипропиленбарбитуровых кислот, применяется как снотворное по 20—30 капель (per os) и подкожно по 2—3 см³; применяют и у душевнобольных, чтобы повторными дозами вызвать длительный сон.⁵

Нирванол (Nirvanol), этилфенилгидантоин:



по своему строению близок к люминалу и вероналу. Он имеет то преимущество, что безвкусен. В воде плохо растворим (1 : 1650), действует в течение получаса — часа в дозах по 0,2—0,5. Хотя нирванол, повидимому, полностью разрушается в организме, все же нежелательно давать средство долгое время.

В опыте на животных нашли,⁶ что натриевая соль фенилэтилгидантоина по силе действия похожа на люминал, но гораздо менее ядовита. Нирванолом можно достичь глубокого наркоза без нарушения функций дыхания и кровообращения. Однако у человека, повидимому, чаще наблюдается индивидуальная повышенная чувствительность к этому веществу, чем к другим средствам. В качестве побочного действия наблюдались экзантемы, отек лица, воспаление слизистых

¹ Thömel, D. med. Woch., 1923, Nr. 37; Wartenstein, ibid., Nr. 30, по 0,5%; рекомендовано внутривенно для операций на животных Fultonom, Liddell u. Riach, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1930, vol. 40.

² Zerkas, Amer. Journ. of Phys., 1929, vol. 90; Mullins, Journ. Pharm. a. exp. Ther., 1928, vol. 34.

³ H. Bürger, 1929, zit. Merck's Bericht, 1930.

⁴ Weese u. Scharpf, D. med. Woch., 1932, Nr. 31, о внутривенном применении 10% эвипан-натрия для наркоза см. так же 1933 г., № 2.

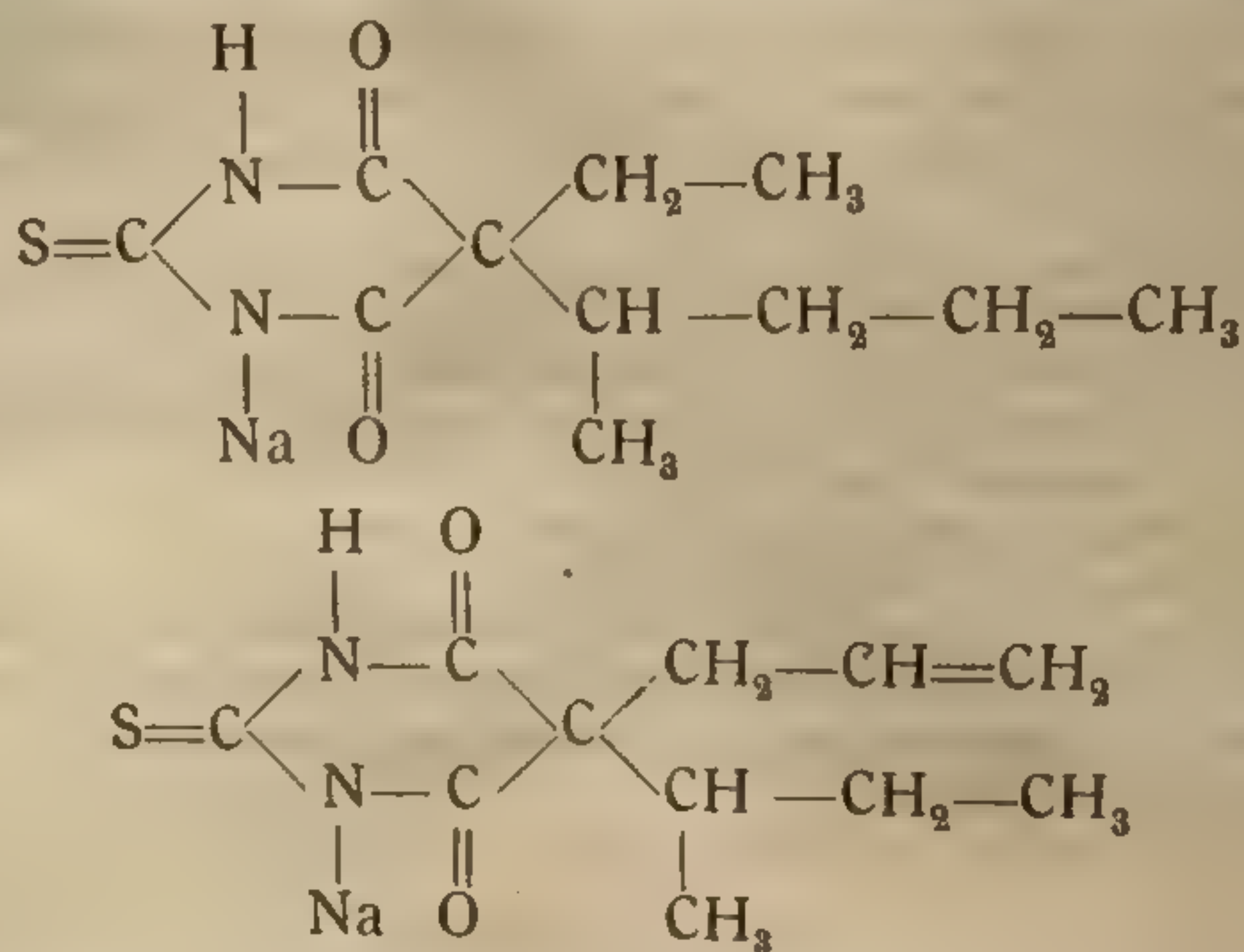
⁵ Liebmann, Schweiz. med. Woch., 1920, Nr. 48; Kläsi, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., 74, Ausg. 4/5; Möllenhof, Kl. Woch., 1924, Bd. 26.

⁶ Piotrowski, Münch. med. Woch., 1916.

и лихорадка. ¹ Вещество действует как успокаивающее половое возбуждение.

Между производными барбитуровой кислоты сравнительно длительным действием обладает (судя по опытам на животных) ² веронал, люминал и амитал, а сравнительно коротким — ноктал, перноктон, ³ фанодорм и прежде всего эвипан.

Для кратковременной анестезии пробовали применять для внутривенного введения новые производные барбитуровой кислоты, ⁴ а именно содержащие серу тионембутал (Thionembutal), называемый также пентоталом (Pentothal), этилметилбутилтиобарбитуровый натрий,



который действует сильнее эвипана приблизительно на половину или на четверть, а также аллилметилпропилтиобарбитуровый натрий (Thiosebutal), действующий одинаково сильно с эвипаном. И тот и другой годятся только для очень кратковременного наркоза и только в руках очень сведущего наркотизатора. При других же условиях вещества эти очень опасны.

Найберканом с сотр. и Н. Веесе ⁵ были поставлены исследования над судьбой производных барбитуровой кислоты в животном организме. Из этих работ следует, что некоторые соединения, как, например, веронал, выделяются мочой большей частью в неизмененном виде, но большинство их, в особенности действующие более кратковременно, выводится в виде продуктов окисления. Так, были выделены в чистом виде после введения ноктала (изопропил-

¹ Majerus, Therap. Halbmonatsschr., 1919, S. 131.

² R. H. Fittsch a. A. L. Tatum, Journ. of Pharm. u. exp. Ther., 1932, vol. 44.

³ Сравнительные исследования вопроса о пригодности авертина, перноктона и эвипана как средств для «основного наркоза» поставлены Н. Тоберентцем (H. Toberentz, Arch. exp. Path. u. Pharm., 1933, Bd. 171; об эвипане ср. Wien. kl. Woch., 1935).

⁴ D. E. Hale, Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1935, vol. 10, Nr. 47.

⁵ H. Weese, Refer. Vers. d. Pharmakol., München, 1935. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1936, 181.

бромпропенилбарбитуровая кислота) — изопропилацетонилбарбитуровая кислота, после приема перноктана (изобутилбромпропенилбарбитуровая кислота) — изобутилацетонилбарбитуровая кислота, а после применения фанодорма (гексенилэтилбарбитуровая кислота) — гексенонилэтилбарбитуровая кислота. Изомером амитала является американское средство «нембутал» (пентобарбиталовый натрий), тоже быстро разрушающийся в организме.¹

Ингаляционные наркотические (анестезирующие)

При изучении влияния алкоголя на центральную нервную систему мы познакомились одновременно с характером действия очень большого числа других соединений, принадлежащих по большей части к жирному ряду.

Все эти углеводороды, алкоголи, эфиры, сложные эфиры и т. д. в качестве индифферентных соединений не кислой, не щелочной и не солеобразной природы характеризуются не столько химическим, сколько физическим притяжением к определенным частям протоплазмы. К группе алкоголя в фармакологическом смысле относятся и некоторые вещества, не принадлежащие к алифатическому ряду, как закись азота или углекислота. Понятно, что из этих веществ для терапевтических целей пригодны лишь немногие, у которых наркотическое действие выражено в чистом виде и выступает достаточно сильно.

Как ни различны на первый взгляд, с одной стороны — картина глубокого, но кратковременного наркоза, а с другой — только успокаивающее, но длительное действие небольшой дозы веронала, но по природе своей действие обоих лекарств одинаково. Только в этих двух случаях мы пользуемся совершенно различными стадиями одного и того же основного действия. Ведь все эти вещества, как снотворные, так и наркотические (анестезирующие), в высоких дозах выключают функции большого и частично спинного мозга, в то время как дыхательный центр и кровообращение еще мало повреждены. При наркозе эфиром и хлороформом быстрая регулировка при введении через легкие позволяет самым точным образом вызвать сильнейшее, едва совместимое с жизнью отравление и поддерживать его так долго, как это необходимо для безболезненной операции. В противоположность этому, при применении снотворных пользуются лишь первыми, начальными стадиями общего алкогольного действия, которые только понижают возбудимость коры в областях с определенными функциями.

Открытием ингаляционной анестезии лечебное искусство обязано опытам по изучению действия на человеческий организм химически чистых газов. Когда в конце XVIII столетия благодаря L a v o i s i e r, Priestle и др. возникла химия газообразных соединений, стали усиленно изучать и действие этих веществ на человека, пробовать применять их с терапевтическими целями. Так, заставляли, напри-

¹ Scarborough, Journ. Physiol., 1936, vol. 86, с литературой.

мер, легочных больных вдыхать летучие вещества или газы. Руководивший опытами в Пневматическом лечебном институте в Клифтоне физик Н. Davy в 1800 г. открыл опьяняющее действие закиси азота и уже тогда признал, что «закись азота среди прочих свойств, повидимому, имеет и способность уничтожать боль и что можно бы применять ее с выгодой при малых хирургических операциях». Однако ни Davy ни его современники не знали, что преходящее летучее опьянение является предшественником глубокого и длительного наркоза.

Встреченные сначала с большим энтузиазмом, но использованные только для развлечения опьянением опыты с закисью азота, а также с применявшимся уже тогда вдыханием эфира, вышли из моды и стали производиться лишь изредка. Зубной врач Н. Wells в маленьком американском городке Хартфорде случайно в 1844 г., 40 лет спустя после работ Davy, снова открыл, что закись азота вызывает обезбоживание. От его наблюдательности не ускользнуло, что подопытное лицо, которое после вдыхания слонялось в отупелом состоянии и при этом нечаянно причинило себе серьезное повреждение, не проявило никаких признаков боли. Однако Wells не смог ввести в практику закись азота. Его пробный опыт на больном, поставленный перед хирургами Бостона, не удался, вероятно, по причине слишком кратковременного вдыхания газа, так что его старания остались безрезультатными, и он с горя покончил самоубийством. Лишь много времени спустя наркоз закисью азота вновь возродился, но техника его стала лучше. Мысль об ингаляционном наркозе продолжала, однако, развиваться далее успешно. В частности свидетель неудачного опыта Wells'a, зубной врач Morton в Бостоне, совместно с химиком Jackson'ом, искал подходящий наркотически действующий газ. Jackson предложил попробовать эфир, опьяняющее действие которого на человека было известно. Действительно, уже в 1849 г. Crawford W. Long в Джефферсоне, в Георгии, сознательно и удачно производил безболезненные операции под глубоким эфирным наркозом, но сообщил он об этом только в 1853 г.

В 1846 г. Morton и хирург Warren сделали первую большую операцию под эфирным наркозом. В 1847 г. об открытии эфирного наркоза было сообщено Парижской академии, и в том же году Flourens открыл, что хлороформ в опыте на животных обладает таким же действием, как эфир, но анестезирует гораздо сильнее и быстрее. Simpson'у в Эдинбурге принадлежит заслуга введения тогда же хлороформа вместо эфира в акушерскую и хирургическую практику; за это он получил дворянское звание.¹

Большой шаг вперед связан с открытием летучих наркотических веществ. Путь всасывания через легкие больше, чем всякий иной, пригоден для того, чтобы быстро и без риска для жизни достигнуть степени отравления, нужной для достаточной анестезии, и в любую минуту так же быстро достичь удаления яда из организма. Все наркотики, вводимые через желудок, применявшиеся прежде в хирургии для обезбоживания — мандрагора, опий, алкоголь — действуют гораздо медленнее, а главное — мы в этом случае гораздо меньше можем управлять ходом всасывания и не в состоянии произвольно прекратить дальнейшее повышение концентрации яда в крови, если дан-

¹ См. подробное и увлекательное изложение Ch. D. Leake, History development of surgical Anesthesia, Scientif. Monthly, 1925, vol. 20. Современная практика общего и местного обезбоживания изложена в работе Hesse, Lendle u. Schoen, Leipzig, J. A. Barth, а также в книге Killian'a, Berlin, Springer. Обе книги вышли в 1934 г.

ная доза принята внутрь. Для того чтобы добиться полной анестезии в короткий срок, необходим кратчайший путь для восприятия наркотика, и равным образом обратное выведение яда должно происходить через этот кратчайший путь, для того чтобы можно было в любое время, смотря по надобности, изменить концентрацию наркотика в крови. Поразительная быстрота, с которой летучие вещества из легких поступают в кровь, а из крови — в выдыхаемый воздух, легко объясняется приспособлениями для восприятия кислорода и выделения CO_2 легкими. Большая поверхность легочных капилляров, от которых альвеолярный воздух отделен только однослойной клеточной мембраной, отвечает всем условиям для возможно быстрого обмена газов и паров. Но все же этот путь проходим не для всех газов. Такие газы, как *хлор* или сернистая кислота, вызывают своим раздражающим действием в проводящих воздух путях судорогу голосовых связок и другие рефлекс, которые как защитные приспособления предохраняют легкие от поступления раздражающих веществ. Поэтому в качестве наркотиков применимы только так называемые «мягкие» газы и пары, вызывающие лишь в слабой степени указанные защитные рефлекс. Впрочем, эти рефлекс намечаются достаточно ясно при вдыхании эфира и хлороформа.

Среди наркотических газов и паров, которые могут быть вдыхаемы и таким образом отвечают основному условию всасывания через легкие, практически больше всего заслуживают внимания, прежде всего, *эфир* и *хлороформ*, а при малых операциях — *хлор-этил*. Все они, будучи применены соответствующим образом, вызывают состояние полного отсутствия чувствительности и полной потери сознания: *общую анестезию*. Мы говорим об *общей* в противоположность *местно ограниченной* анестезии чувствительных нервных окончаний на оперируемых частях тела.

Однако при наркозе еще раньше, чем дело дойдет до полной потери сознания, прекращается восприятие внешних впечатлений, и даже когда сознание еще сохранено и только затемнено, болезненные вмешательства почти уже не воспринимаются — наступает *анальгезия*. При наркозе *хлор-этилом* или *закисью азота* обычно останавливаются на этой первой стадии. За последнее время, однако, все чаще и чаще применяется неполный эфирный наркоз, так называемый «*Aetherrausch*», соответствующий этой стадии полусонного сознания с потерей болевых ощущений. В глубоком *хлороформном* или *эфирном* наркозе сознание угасает полностью и произвольные движения (наблюдаемые при неглубоком сне*) прекращаются, как в глубочайшем сне. Но так как в состоянии наркоза даже самые болезненные вмешательства не могут больше пробудить сознания, очевидно, что снятие функции центральной нервной системы заходит еще несравненно дальше, чем в глубочайшем сне. При этом выключаются более глубокие отделы мозга (базальные ганглии и т. д.). Позже захватывается и спинной мозг, тонус произвольных мышц угасает, и никакие рефлексорные движения не мешают операции. Только дыхание и кровообращение, газообмен в легких и обмен веществ в тканях остаются во

время наркоза приблизительно нормальными. Искусство ведения наркоза заключается в том, чтобы замедлить переход действия на центры дыхания и кровообращения.

Эфир (диэтиловый эфир) $C_2H_5OC_2H_5$, называемый, по способу его приготовления нагреванием спирта с серной кислотой,¹ также и серным эфиром, — прозрачная, бесцветная, своеобразно пахнущая жидкость жгучего вкуса, кипящая при 35° . Эта низкая точка кипения имеет значение при применении эфира, так как указывает на его большую летучесть, важную при применении наркоза.

Эфир улетучивается уже при обычной температуре с большим поглощением тепла; при этом он вызывает охлаждение значительно ниже 0° .

С маслами и спиртом эфир смешивается во всех отношениях.

Вода также растворяет эфир в значительных количествах (1 г эфира на 12 г воды при $17^\circ C$), равно как и эфир растворяет воду (1 г воды в 35 г эфира).

Загрязнение эфира водой или спиртом изменяет его точку кипения и удельный вес и поэтому в обоих случаях может быть легко обнаружено. Дальнейшие пробы на чистоту указаны в фармакопее. Эфир для наркоза (*Aether pro narcosi*) нужно хранить защищенным от света и в налитых доверху склянках, потому что при доступе воздуха образуются раздражающие ткани продукты окисления.² Эфир легко воспламеняется, и смесь эфира с воздухом дает взрыв. Эти обстоятельства не позволяют вести операцию под эфирным наркозом при открытом пламени.

Пары эфира соответственно своей большой летучести имеют высокое напряжение и, будучи растворены в жидкостях тканей, они необычайно легко проникают в них, раздражая в месте приложения чувствительные тканевые элементы, нервные волокна и стенки сосудов. При проникновении эфира чувствительные нервные окончания приводятся им сперва в кратковременное сильное возбуждение, за которым следует притупление чувствительности. Эти процессы в нервных окончаниях, наряду с охлаждением от испарения, имеют значение для местной анестезии.

Раздражающее действие на чувствительные нервные окончания имеет значение для толкования некоторых *непрямых* действий на центральную нервную систему, потому что известная часть начального действия эфира на центры дыхания и кровообращения основана, несомненно, на рефлекторных воздействиях, вызванных сенсорным раздражением.

Действие эфира после его поступления в кровь направлено исключительно на центральную нервную систему. Даже тогда, когда пара-

¹ Открыт в 1540 г. Валерием Кордом (1515—1544). В его первой работе, появившейся в 1561 г., описано приготовление серного эфира («сладкого купоросного масла») и его вызывающее кашель действие.

² Образованию продуктов окисления можно воспрепятствовать хранением эфира над амальгамой алюминия: J. M i t a, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 104. В присутствии пламени в содержащем эфир воздухе образуется, между прочим, формальдегид: G. K ä r b e r, Kl. Woch., 1930, Nr. 24.

Хлороформ б...
Одновременно S o...
Последний способ...
форм содержит дл...
ный от альдегида...
и специальный пр...
tet (очищен пере...
Хлороформ...
чем эфир. Нанес...
вызывает сперв...
жжение и покр...
C u s h n у, Journ...
G r a m é n,
chives of Surgery,

лич функций центрального органа уже зашел очень далеко, кровообращение еще относительно мало страдает. Эфир в этом отношении похож на алкоголь. Вообще, действие эфира можно охарактеризовать как *сконцентрированное на протяжении очень короткого времени* и очень далеко зашедшее *влияние алкоголя*. Только при быстром всасывании эфира, особенно через легкие, начальные стадии влияния эфира на мозг, подобные тем, которые мы привыкли наблюдать при действии алкоголя, отступают на второй план. Но и в первой стадии действия эфира мы наблюдаем своеобразную смесь параличей различных функциональных областей большого мозга при одновременном двигательном возбуждении. Во второй стадии действия эфира наркоз, развивающийся уже в это время полностью, распространяется, как при высших степенях отравления алкоголем, на все функции *большого мозга* и на образующие рефлекторную дугу аппараты *спинного мозга*, в то время как центры *продолговатого мозга* поражаются только последними. Смерть наступает, в конце концов, от остановки дыхания, между тем как сердце еще работает удовлетворительно.

При всяком способе введения большая часть эфира выводится легкими. ¹ Выведение идет сначала очень быстро, но последние остатки, судя по новейшим исследованиям на человеке, могут быть обнаружены еще через 24 часа после прекращения наркоза. ²

Ввиду того, что действие эфира на нервную систему в главнейшем совпадает с действием хлороформа, *эфир* и *хлороформ* дальше рассматриваются вместе.

Хлороформ (трихлорметан) CHCl_3 — прозрачная бесцветная жидкость, кипящая при 62°C . Пары имеют сладковатый запах и вкус. В воде хлороформ растворим очень мало, но со спиртом, эфиром и жирными маслами смешивается во всех отношениях. В противоположность эфиру, пары хлороформа не горят и не дают взрывов. Все же хлороформирование при газовом освещении связано со значительными вредными последствиями, так как при сгорании в пламени паров хлороформа образуются ядовитые пары хлорокиси углерода (фосген) и соляная кислота.

Хлороформ был получен *L i e b i g*'ом действием едкой щелочи на хлорал и одновременно *S o u b e u r a* п'ом — перегонкой алкоголя с хлористым кальцием. Последний способ приготовления обычно и применяется. Официальный хлороформ содержит для предохранения от разложения 0,6—1% спирта. Освобожденный от альдегида и других примесей *Chloroformium pro narcosi* так же чист, как и специальный препарат «*Chloroform Anschütz*» (из хлорала) и «*Chloroform Pictet*» (очищен перекристаллизацией).

Хлороформ действует значительно более раздражающе на ткани, чем эфир. Нанесенный, например, в жидком виде на кожу, хлороформ вызывает сперва ощущение холода вследствие испарения, а затем — жжение и покраснение. Если помешать испарению, то дело может

¹ О выведении летучих веществ группы алкоголя и хлороформа см. *Cushny, Journ. of Physiol.*, 1910, vol. 40, p. 17.

² *Gramén, Acta chirurg. Scandinavica*, 1922, дополн. I; *White, Archives of Surgery*, 1923, vol. 7, p. 347.

дойти до ожога и образования пузырей. В масляном растворе действие хлороформа как раздражающего кожу средства менее интенсивно, но зато более длительно. На слизистых местное раздражающее действие выражено еще сильнее; в случаях отравления при проглатывании хлороформа получают тяжелые ожоги желудка, кровавая рвота и понос.

Свыше 90% поглощенного хлороформа удаляется с выдыхаемым воздухом в течение нескольких часов в неразложившемся виде.¹ Кроме того, небольшие количества хлороформа² выделяются в желудок. В моче появляются только следы его. Полностью хлороформ исчезает из крови еще позже, чем эфир.

На разложение хлороформа в процессе обмена указывает тот факт, что под его воздействием увеличивается выведение хлоридов мочой,³ а также перерождение тканей, а именно — печени, развивающееся иногда после хлороформного наркоза.

Наркотическое действие хлороформа, как и эфира, представляет собой *общераспространенное явление*; везде, где в органическом мире существуют процессы чувствительности и движения, эти проявления жизни останавливаются, пока анестезирующие средства действуют в достаточной концентрации. Вызванные ими изменения клеточной деятельности лучше всего можно проследить там, где видимым выражением клеточной жизни являются движения. В *растительных клетках* останавливаются движения протоплазмы. Известен опыт на *Mimosa pudica*,⁴ раздражимость которой под влиянием анестезирующих временно исчезает. На животных клетках очень хорошо можно наблюдать действие на двигательные процессы на лейкоцитах⁵ или мерцательных клетках; например движения ресничек мерцательного эпителия слизистой задней части глотки лягушки, удаляющие нанесенное на поверхность слизистой зернышко, прекращаются, пока действуют анестезирующие пары.

Для очень многих случаев доказано, что те же наркотики, которые в большой концентрации снижают возбудимость живого вещества, в меньших концентрациях ее повышают.

Например наблюдали, что ток протоплазмы в растительных клетках ускоряется,⁶ что фагоцитоз у лейкоцитов усиливается, а также видели ясно возбуждающее действие небольших количеств паров эфира и хлороформа на мерцатель-

¹ Burkhardt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 61, S. 323, нашел у кроликов в выдыхаемом воздухе после внутривенного введения 92—94% поглощенного хлороформа; Lehmann u. Hasegawa, Arch. f. Hyg., 1911, Bd. 72, S. 327, нашли после вдыхания легкими — 90% в выдыхаемом воздухе.

² Bongers, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1895, Bd. 35, S. 405.

³ Zeller, Zeitschr. f. phys. Chemie, 1883, Bd. 8, S. 70; Kast, ibid., 1887, Bd. 11, S. 276; Fühner, D. med. Woch., 1929, Nr. 55.

⁴ Dutrochet, Leclerc et P. Bert (позднейшую литературу о наркозе растений см. сводный реферат O. Richter, Med. Klinik, 1907, Nr. 10).

⁵ Hamburger, Physik. Untersuchungen an Phagocyten (Физикохимические исследования над фагоцитами), Wiesbaden 1912.

⁶ Josing, Jahrb. d. wiss. Botanik, 1901, Bd. 36, S. 197.

¹ Engelma 1868.

² Bethe, Arch. f. Biolog. Zeitschr. f. Biolog.

³ Blume, Arch. f. Biolog. Zeitschr. f. Biolog.

⁴ Mommse 1885, Bd. 36, S. 46.

⁵ Mansfeld 191, Journ. of Psychol. f. exp. path. u. Ph.

⁶ Ther. 1926, vol. 29.

темном раздражени или иннервации; см. K.

O. G. G. s. A.

ные клетки¹ и на ритмические движения медуз.² Также наблюдалось повышение рефлекторной возбудимости спинного мозга у децеребрированной кошки³ при очень слабом отравлении алкоголем или эфиром.

Равным образом и на обнаженном нерве, особенно двигательном нерве лягушки, наблюдали повышение возбудимости при непосредственном воздействии наркотиков в больших разведениях.⁴

Понятно, что более высокими концентрациями наркотиков возбудимость периферических нервов понижается или даже сразу снимается, если только достигнута необходимая концентрация действует достаточно долго, т. е. до выравнивания ее с содержанием яда в нервных клетках.

Последнее имеет место потому, что возбудимость — включая и проводимость нервных клеток — подчинена закону «все или ничего», она или существует полностью или ее *вовсе нет*; иными словами — она не ослабевает пропорционально усиливающемуся отравлению (как, например, функции мышц), но остается неизменной до пороговой величины отравления, а затем *сразу* исчезает.⁵

При контакте с удачно подобранными разведениями нервы не функционируют лишь в то время, пока длится воздействие, т. е. поражаются принципиально так же, как центральная нервная система. Это относится и к чувствительным и к двигательным нервам, которые, будучи подвергнуты воздействию паров хлороформа или эфира, наконец парализуются. Однако для прекращения проводимости двигательных нервов требуется приблизительно в шесть раз более высокая концентрация паров эфира, чем для наркоза центральной нервной системы.⁶ Таким образом практически ядовитое действие этих веществ на нервный ствол имеет только местное значение, например если при подкожной инъекции случайно попасть в нерв.

При более сильном действии яда — при более высоких концентрациях — наступает во всех тканях смерть клеток: красные кровяные шарики разрушаются, мышцы окоченевают, периферические нервы теряют возбудимость. Все эти изменения, наступающие в крови, мышцах и периферических нервах при опытах вне организма, не имеют значения для учения о наркозе, потому что функционирующие аппараты центральной нервной системы, а также сердце, значительно чувствительнее всех других органов, так что смерть от паралича дыхания или сердца наступает задолго до отравления других элементов. Благодаря этой гораздо более высокой чувствительности нервной си-

¹ Engelmann, Über die Flimmerbewegung (О мерцательном движении), 1868.

² Bethe, Allg. Physiologie d. Nervensystems, Leipzig 1903; Fühner, Zeitschr. f. Biologie, 1912.

³ Blume, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 114.

⁴ Mommensen, Virch. Arch., 1881, Bd. 83, S. 243; Efron, Pflüg. Arch., 1885, Bd. 36, S. 467; Waller, Brain 1897, vol. 76, p. 569.

⁵ Mansfeldtsopp., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924—1928, Bd. 101—131; Bioch. Zeitschr., 1926, Bd. 173; G. Kato, Kellera. Gickelhorn, Journ. of Psychol. a. Neurol., 1925, vol. 32; G. Kärber u. L. Lendle, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 160; A. J. Clark, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 29. Для мышцы выход (величина) работы определяется силой и темпом раздражения, но не ее обменом, но последний тоже следует закону «все или ничего»; см. K. Toda, Pflüg. Arch., 1930, Bd. 224.

⁶ O. Gros, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62, S. 380.

системы имеется возможность применять для изолированного воздействия на функции чувствительности и движения наркотики, которые по существу ядовиты для всех живых клеток. Однако пригодными к употреблению наркотиками они являются только благодаря тому, что и в нервной системе поражают отдельные функциональные области в различной степени. Сначала оглушается большой мозг, потом только рефлекторные центры спинного, в то время как дыхательный центр противостоит парализующему действию дольше всех остальных частей центральной нервной системы.

Явления наркоза начинаются с состояния, сходного с охмелением (опьянением), когда сознание спутано и заполнено беспорядочными представлениями (Aetherrausch, Chloroformrausch, Chloräthylrausch). За этой начальной стадией следует обычно более или менее выраженное двигательное беспокойство; поэтому говорят о *стадии возбуждения* при наркозе.

Появляется громкая и бессмысленная речь, смех и т. д. и живые защитные движения; лицо заметно краснеет, зрачки расширены. В то время как явления возбуждения во многих случаях, особенно у женщин и детей, мало выражены и быстро проходят, у мужчин, особенно у пьяниц, часто дело доходит до жестокого бреда и похожих на бешенство припадков. Но чем быстрее увеличивается ядовитость крови, тем быстрее опьянение и возбуждение переходят в полное *бессознательное состояние*. Глазное яблоко при этом принимает такое же положение как во сне, т. е. оно поворачивается внутрь и кверху. При хлороформном и менее постоянно при эфирном наркозе зрачки сужены. Чувствительность в этой стадии совершенно отсутствует еще раньше, чем угаснут рефлексы. Даже в предшествующей стадии опьянения, пока еще имеется реакция на прикосновение и наркотизируемый не спит — уже имеется анальгезия. Этот период *анальгезии* перед полным исчезновением сознания очень удобен для выполнения малых операций.

Через некоторое время после полного прекращения функций большого мозга паралич захватывает центры, участвующие в рефлексках. Одновременно с рефлексками спинного мозга угасает и мышечный тонус. Наркотизируемый лежит совсем расслабленный, бесчувственный и неподвижный: достигнута так называемая *стадия выносливости* (Toleranzstadium) (Zône maniable, операционная стадия *). Из рефлексов последним исчезает рефлекс смыкания век при прикосновении к роговице. Это служит для хирурга одним из указаний на то, что дальнейшее введение наркотика должно быть ограничено. В глубоком хлороформном наркозе зрачок должен быть сужен; *постепенное* расширение зрачка указывает на недостаточное дыхание, *внезапное* расширение — признак опасности, непосредственно угрожающей жизни.

Пульс при правильном хлороформном наркозе немного замедлен, лицо через некоторое время бледнеет; значительное замедление пульса, до 50 ударов и большая бледность — признаки угрожающего нарушения кровообращения. При эфирном наркозе, наоборот, сохраняется

расширение
и эфирно
достаточно
уже из к
мозга
чувство ос
наполне
движени
двигательных

Таким об
стеме двигате
дыхательные
когда уже да
управляются

Уже ранее
прежде чем с
своей возбуд
зано облегче
сознания от э
лен с самого
роны психич
двигательную
как в начал

Это родство
сказывается ещ
Этим объясняет
Наркоз цел
дем, по одному
ные рефлексы
личной последо

Hitzig
раздражением
тельных полей
исчезает всякий
как паралич
ных токов на сл
еще реагируют
чески замечате
результаты раз
и при внутриве
зывает против
форма, с одной
блюдение на чел
опытами Hitz
(J. Bernste
Krause
Storck
исследования р
у R. Magnu
Arch. f. exp. P

покраснение лица и пульс, по большей частью, учащен. Дыхание в глубоком эфирном или хлороформном наркозе замедлено, но правильно и достаточно.

Уже из картины наркоза ясно, что чувствительность коры большого мозга угасает раньше, чем его двигательная функция. Боль и чувство осязания исчезают уже в той стадии, в которой сознание еще наполнено сонными представлениями, вызывающими оживленные движения. Эта различная восприимчивость чувствительных и двигательных функций коры доказана и экспериментально.¹

Таким образом повидимому повсюду в центральной нервной системе двигательные аппараты дольше противостоят наркозу. Ведь и дыхательные движения, сохраняющиеся в такой стадии отравления, когда уже давно нет никакой реакции на чувственные раздражения, управляются автоматическими двигательными центрами.

Уже ранее указывалось, что центральные двигательные аппараты, прежде чем они парализуются наркотиками, испытывают повышение своей возбудимости. Психофизическими опытами на человеке доказано облегчение наступления движений в первой стадии изменения сознания от эфира и хлороформа.² Акт восприятия, наоборот, замедлен с самого начала. Следовательно влияние наркотиков на обе стороны психической жизни — восприятие внешних впечатлений и двигательную иннервацию — совершенно так же противоположно, как в начальных стадиях действия алкоголя.

Это родство в действии на психическую сферу алкоголя и малых доз эфира сказывается еще в том, что эфир обладает выраженным эйфорическим действием. Этим объясняется, почему иногда имеют место случаи злоупотребления эфиром.

Наркоз центральной нервной системы при хлороформе и эфире течет, в общем, по одному и тому же типу. Но более подробный анализ показал, что отдельные рефлексы выключаются этими двумя анестезирующими средствами в различной последовательности.³

¹ H i t z i g, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1873, S. 402. Производя свои опыты над раздражением коры большого мозга, H i t z i g нашел, что возбудимость двигательных полей коры угасает только при очень глубоком наркозе. «Даже когда исчезает всякий след рефлексов, когда сильнейшие сенсорные раздражения, как царапание по твердой мозговой оболочке и приложение сильных индукционных токов на слизистую носа, уже не вызывают больше никаких рефлексов — все еще реагируют некоторые отдельные двигательные центры коры». Фармакологически замечательным фактом является то, что в конце концов эфиром можно снять результаты раздражения коры мозга, в то время как даже очень большими дозами морфия никогда не удавалось хотя бы ослабить действие раздражения, даже и при внутривенном введении этого алкалоида. Это сравнение очень хорошо показывает противоположность между действием на двигательную сферу эфира и хлороформа, с одной стороны, и морфия — с другой (См. об этом H. C u s h i n g, Наблюдение на человеке, см. выше, 1931). То, что доказано для коры большого мозга опытами H i t z i g'a, B e r n s t e i n установил для спинного мозга лягушки (J. B e r n s t e i n, Moleschotts Untersuchungen, Bd. 10, S. 280).

² K r ä p e l i n, Über die Beeinflussung psychischer Vorgänge etc., 1892 (см. выше).

³ S t o r m v a n L e e u w e n, Pflüg. Arch., 1916, Bd. 165, S. 594. Точные исследования рефлексов лабиринта и положение тела под влиянием наркотиков у R. M a g n u s, Körperstellung (Положения тела), Berlin 1924; O. G i r n d t, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 164.

Если обратиться к разбору осложнений при наркозе, то тут мы наблюдаем некоторые различия между этими двумя наиболее употребительными анестезирующими.

Одним из осложнений наркоза являются механические нарушения функций, зависящие от расслабления мышц, например западение языка на вход в гортань, чем вызывается затруднение дыхания и цианоз, сюда же относятся и расстройства глотания, могущие привести к аспирационной пневмонии. Очень частое осложнение — *рвота*. Причины ее в различных стадиях наркоза, повидимому, различны.

У чувствительных лиц уже запах и вкус эфира или хлороформа в начале вдыхания вызывает *рефлекторную рвоту*. Предварительное успокоение больного с помощью снотворных или морфия со скополамином предотвращают эту рвоту. Если наркоз уже достаточно глубок, так что возбудимость рвотного центра, наличие которой является необходимым предварительным условием для акта рвоты, понижена или уничтожена, то рвоты больше не наступает, но она происходит, если наркоз долгое время остается слишком поверхностным. Чаще всего она наблюдается при пробуждении из глубокого наркоза, т. е. при восстановлении возбудимости рвотного центра. При этом несомненную роль играет *растворенное в слюне и проглоченное анестезирующее средство* как рефлекторно действующее из желудка раздражение. Чем сильнее увеличена секреция слюны и слизи при наркозе, чем, следовательно, дольше и сильнее действует раздражение на слизистую желудка, тем легче наступает рвота при ослаблении или прекращении наркоза. Поэтому предварительное применение таких ограничивающих секрецию средств, как атропин или скополамин, и экономное употребление анестезирующего вещества лучше всего предупреждают это осложнение наркоза. Несомненно, однако, что при окончании наркоза существует и *повышенная возбудимость рвотного центра*.

Наконец, рвотное раздражение и рвота являются и *длительным последствием* именно хлорформного наркоза. Эта рвота после наркоза есть, вероятно, результат поражения мускульного и нервного аппарата желудка, а именно более крепкие концентрации анестезирующих, особенно хлороформа, ведут к расслаблению желудка и остановке его нормальных движений.¹ Это побочное действие наркоза, вероятно, непосредственно направлено на моторные аппараты желудка, так как оно проявляется даже после двусторонней перерезки п. vagi.² Таким образом объясняется острое поражение желудка с соответствующими его результатами после длительного хлорформного наркоза.³

При вдыхании паров эфира или хлороформа, как и при вдыхании других раздражающих газов, приводится в действие ряд рефлексов, которые можно рассматривать как приспособления, защищающие дыхательные пути от проникания в них таких паров. Особенно в опыте на животных проявляется с полной регулярностью вызываемая со слизистой носа *рефлекторная остановка дыхания* в экспираторном положении или же выдыхание толчками и судорожное закрытие голосовой щели. Рефлекс вызывается с окончаний тройничного нерва в носу. Чем выше концентрация вдыхаемых паров, тем более резко выражен рефлекс. Через некоторое время, впрочем, остановка дыхания проходит, и дыхание возобновляется медленными, глубокими вдо-

¹ M a n g o l d, Pflüg. Arch., 1906, Bd. 111, S. 163; Münch. med. Woch., 1911, S. 1861. О параличе желудка при наркозе см. M e l e h i o r, Therap. Monatsschr., 1921; A u e r, Amer. Journ. of Physiol., 1907, vol. 18, p. 359.

² M a n g o l d, см. выше; A u e r, Amer. Journ. of Physiol., 1908, vol. 23, p. 17; см. также S c h ü t z, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 21, S. 372.

³ C p. N e c k, Zbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1905, Bd. 8, S. 609; P a u e r, Grenzgebiete d. Med. u. Chirurgie, 1910, Bd. 22, S. 410.

хми (рис.
гормозной
часто наст
рефлекторн
которое мо
преходяще
У чело
менее силь
кролика ил
если нарко
взясь, т. е.
дражающим
только по
концентрац
то рефлекто
правило, у
анестезиров
дения выс
что нежелат
гут соверше
Резорпти
стезирующи
ние начина
углубления
ступающих
животных,
сохраненны
торные вли
ных нервов
эту картин
допустить
ние дыхате
операционн
бывшее во
неправильн
замедленным
чувствитель
действие все
тельный все
как поража
ный центр.
дальше необ
ных целей м

К n o l
Akad., 1876,
Zeitschr. f. E
S. 365.

хами (рис. 5). Одновременно с тормозной остановкой дыхания часто наступает значительное рефлекторное замедление пульса, которое может даже дойти до преходящей остановки сердца.

У человека эти рефлексы менее сильно развиты, чем у кролика или кошки. Поэтому, если наркоз начать «вкрадываясь», т. е. малыми, слабо раздражающими концентрациями и только постепенно повышать концентрацию вводимых паров, то рефлекторные аппараты, как правило, уже бывают настолько анестезированы к моменту введения высоких концентраций, что нежелательные рефлексы могут совершенно отсутствовать.

Резорптивное действие анестезирующих средств на дыхание начинается с ускорения и углубления вдохов, ясно выступающих у ваготомированных животных, в то время как при сохраненных пп. *vagi* рефлекторные влияния с чувствительных нервов легких затемняют эту картину. Поэтому можно допустить начальное возбуждение дыхательного центра.¹ В операционной стадии дыхание, бывшее во время возбуждения неправильным, становится снова правильным и лишь немного замедленным; с понижением чувствительности прекращается действие всех рефлексов на дыхательный центр задолго до того, как поражается сам дыхательный центр. Если наркоз идет дальше необходимой для врачебных целей меры, то наступает по-

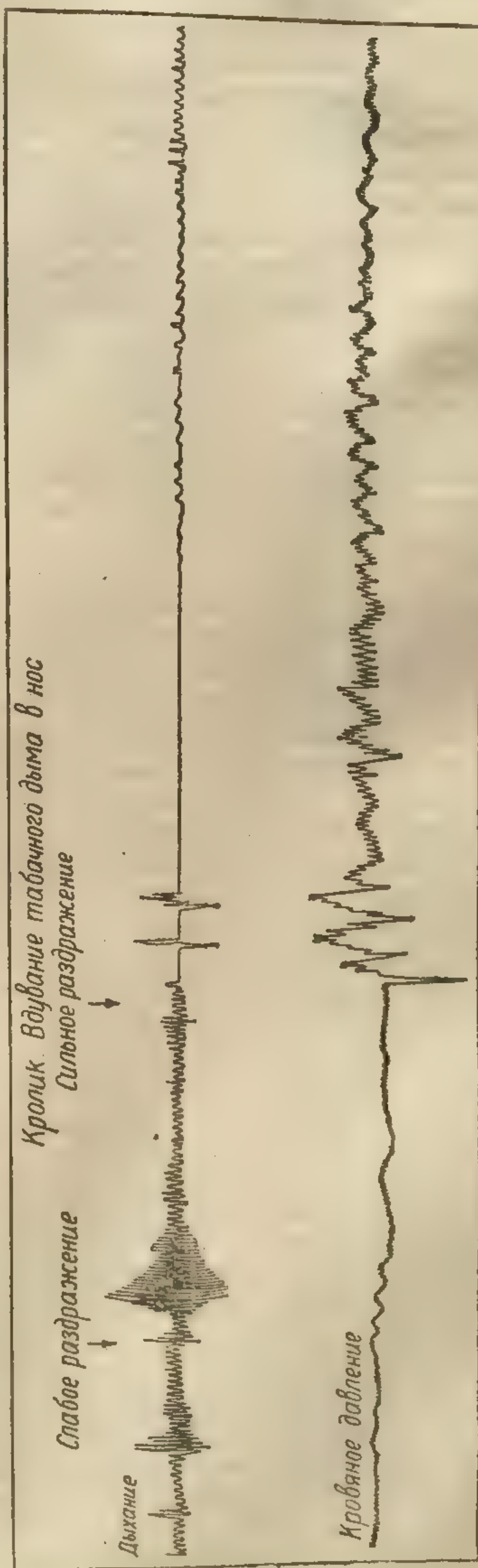


Рис. 5. Вдувание раздражающих паров; рефлекторное действие на кровяное давление и дыхание.

¹ Knoll, Sitzungber. d. Wien. Akad., 1876, Bd. 74; Cushny, Zeitschr. f. Biologie, 1891, Bd. 28, S. 365.

хами (рис. 5). Одновременно с тормозной остановкой дыхания часто наступает значительное рефлекторное замедление пульса, которое может дойти даже до переходящей остановки сердца.

У человека эти рефлексы менее сильно развиты, чем у кролика или кошки. Поэтому, если наркоз начать «выкрадываясь», т. е. малыми, слабо раздражающими концентрациями и только постепенно повышать концентрацию вводимых паров, то рефлекторные аппараты, как правило, уже бывают настолько анестезированы к моменту введения высоких концентраций, что нежелательные рефлексы могут совершенно отсутствовать.

Резорптивное действие анестезирующих средств на дыхание начинается с ускорения и углубления вдохов, ясно выступающих у ватотомированных животных, в то время как при сохраненных пп. vagi рефлекторные влияния с чувствительных нервов легких затемняют эту картину. Поэтому можно допустить начальное возбуждение дыхательного центра.¹ В операционной стадии дыхание, бывшее во время возбуждения неправильным, становится снова правильным и лишь немного замедленным; с понижением чувствительности прекращается действие всех рефлексов на дыхательный центр задолго до того, как поражается сам дыхательный центр. Если наркоз идет дальше необходимой для врачебных целей меры, то наступает по-

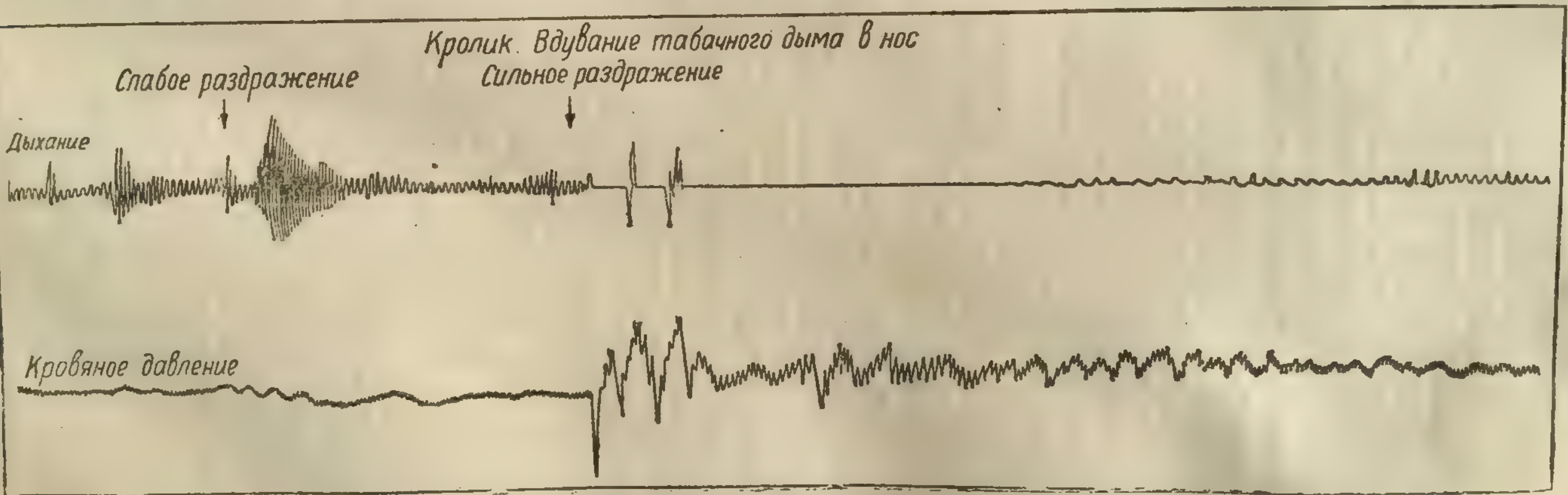


Рис. 5. Вдувание раздражающих паров; рефлекторное действие на кровяное давление и дыхание.

¹ K n o l l, Sitzungber. d. Wien. Akad., 1876, Bd. 74; C u s h n u, Zeitschr. f. Biologie, 1891, Bd. 28, S. 365.

следняя стадия, в которой дыхание или постепенно угасает, становясь все более и более поверхностным и, наконец, так же и более редким или же оно может остановиться более или менее внезапно. В общем, в опытах на животных нашли, что *дыхательный центр* при вполне развившемся наркозе *дольше борется с действием эфира, чем с действием хлороформа*. Поэтому в хирургической практике гораздо реже приходится переживать несчастные случаи с асфиксией при применении эфира, чем при хлороформном наркозе.

Гораздо существеннее разница между обоими в степени действия *анестезирующих средств на сосудодвигательные центры и сердце*. Сосудистые нервные веточки кожи, и особенно кожи лица, с самого начала чрезвычайно доступны парализующему действию эфира и хлороформа. Поэтому в начале наркоза лицо краснеет, но, по мере вдыхания хлороформа, с углублением наркоза, содержание крови в коже уменьшается, потому что тогда и другие сосудистые области теряют свой тонус, и сосуды кожи получают соответственно меньше крови. При эфирном наркозе лицо, наоборот, остается красным, потому что эфир гораздо меньше понижает возбудимость вазомоторных центров других областей.

Хлороформ вызывает гораздо более сильный паралич сосудодвигательных центров, так что *кровеное давление* даже при осторожном наркозе значительно понижается, в то время как при действии эфира оно может долго оставаться нормальным. Эта разница очень четко выступает в опыте на животных, если наркотизировать животных дозами обоих веществ, достаточными для полного наркоза. Если очень постепенно увеличивать содержание хлороформа в крови, так что только через 30—35 минут совершенно равномерного введения анестезирующих наступает анестезия, то потеря рефлексов наступает при нормальном кровяном давлении. Однако при продолжении того же наркоза кровяное давление медленно снижается, так что, например, после одночасового наркоза оно может дойти до половины нормальной высоты, после 2½ часов — до трети, в то время как дыхание остается еще вполне правильным. Такие опыты показывают, что кровообращение сильно страдает даже от очень осторожного хлороформного наркоза и гораздо сильнее, чем дыхание. Наоборот, при осторожном введении эфира удается добиться *полного наркоза при нормальном кровяном давлении*. Даже если кровяное давление предварительно медленно опустилось во время хлороформного наркоза, но дальше наркоз поддерживается эфиром, то давление крови постепенно повышается (рис. 6).

У человека отношения те же. При измерении кровяного давления гертнеровским тонометром было найдено, что высота давления при 100 эфирных наркозах средней длительности все время держалась около нормы а в 37 хлороформных была всегда ниже нормы.¹

Мы до сих пор принимали без доказательств, что понижение кровяного давления при хлороформном наркозе является результатом пара-

¹ B l a u e l, Verh. d. Chirurgenkongresses, 1901, Bd. I, S. 132.

лица вазомоторного аппарата. Но ясно, что и постепенное снижение силы сердца должно также вызвать понижение кровяного давления, и прежние исследователи, не вдаваясь в подробности, сводили это понижение к ослаблению сердечной деятельности. Позже было констатировано¹ расширение сосудов кроличьего уха под влиянием хлороформа, что было объяснено параличом центров *сосудистых нервов*. После перерезки нервов сосудов одного кроличьего уха расширяются при вдыхании хлороформа только сосуды другого уха, еще сохранившего иннервацию.² Значит, расширение сосудов — центрального происхождения. Ускорение истечения крови из мезентериальной вены³ показывает, что кровь при расслаблении сосудов во время хлороформного наркоза собирается главным образом в сосудах области живота. Эфир много слабее и только в значительно больших дозах вызывает такой паралич сосудодвигательных центров.

Хлороформ, в концентрации немного более высокой, чем требуемая для наркоза, является тяжелым сердечным ядом; при большей длительности применения также действуют и меньшие концентрации. Однако вначале падение кровяного давления в основном происходит вследствие паралича вазомоторного аппарата. Это можно заключить из того, что при медленно повышающемся обогащении крови хлороформом можно дойти до полного паралича сосудодвигательных центров, в то время как сердце работает еще сравнительно хорошо.

Однако чем больше хлороформа в крови, тем больше выступает его действие на сердце. Поэтому уже рано наблюдаются расстройства пульса. Уже не-

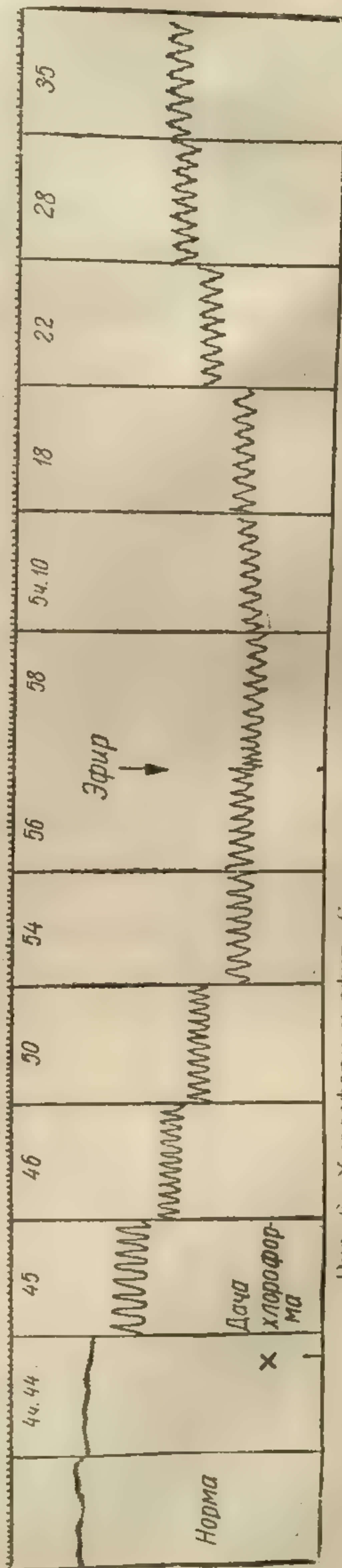


Рис. 6. Хлороформ и эфир. Сравнение действия на кровяное давление.

¹ Scheinsson, Arch. d. Heilkunde, 1869, S. 172.

² Knoll, Sitzungsber. d. Wien. Akad., Jahrg. 1878, Bd. 78.

³ Fr. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 42, S. 399.

лица вазомоторного аппарата. Но ясно, что и постепенное снижение силы сердца должно также вызвать понижение кровяного давления, и прежние исследователи, не вдаваясь в подробности, сводили это понижение к ослаблению сердечной деятельности. Позже было констатировано¹ расширение сосудов кроличьего уха под влиянием хлороформа, что было объяснено параличом центров сосудистых нервов. После перерезки нервов сосудов одного кроличьего уха расширяются при вдыхании хлороформа только сосуды другого уха, еще сохранившего иннервацию.² Значит, расширение сосудов — центрального происхождения. Ускорение истечения крови из мезентериальной вены³ показывает, что кровь при расслаблении сосудов во время хлороформного наркоза собирается главным образом в сосудах области живота. Эфир много слабее и только в значительно больших дозах вызывает такой паралич сосудодвигательных центров.

Хлороформ, в концентрации немного более высокой, чем требуемая для наркоза, является тяжелым сердечным ядом; при большей длительности применения также действуют и меньшие концентрации. Однако вначале падение кровяного давления в основном происходит вследствие паралича вазомоторного аппарата. Это можно заключить из того, что при медленно повышающемся обогащении крови хлороформом можно дойти до полного паралича сосудодвигательных центров, в то время как сердце работает еще сравнительно хорошо.

Однако чем больше хлороформа в крови, тем больше выступает его действие на сердце. Поэтому уже рано наблюдаются расстройства пульса. Уже не-

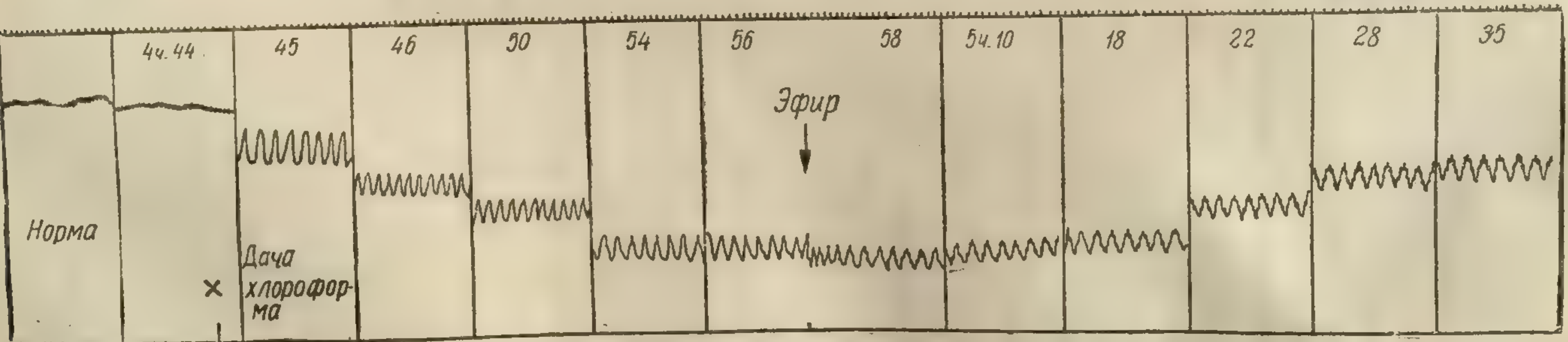


Рис. 6. Хлороформ и эфир. Сравнение действия на кровяное давление.

¹ Scheinerson, Arch. d. Neilkunde, 1869, S. 172.

² Kroll, Sitzungsber. d. Wien. Akad., Jahrg. 1878, Bd. 78.

³ Fr. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 42, S. 399.

обходимое для правильного наркоза содержание хлороформа в крови,¹ в среднем около 0,03%, достаточно для того, чтобы ослабить деятельность сердца, как это видно из опытов на переживающих сердцах собаки, питаемых кровью с прибавкой хлороформа.²

Практически еще важнее, чем снижение кровяного давления, наблюдаемое при постепенно происходящем и слишком глубоком хлороформировании, наступающая *внезапная остановка сердечной деятельности*, когда чрезмерные количества яда сразу попадают в кровь. При пользовании эфиром такой опасности нет.

Что хлороформ понижает деятельность сердца, наблюдалось еще старыми авторами. Уже в 1852 г. Snow³ видел, что пары хлороформа при прямом контакте останавливают биение обнаженного сердца. Позже много раз экспериментально доказывалось, что вдыхание хлороформа вызывает ослабление сердечной деятельности.⁴ При такой постановке опыта, когда кровяное давление зависит единственно от работы сердца, можно было показать,⁵ что давление после прибавления паров хлороформа к вдыхаемому воздуху быстро и значительно падает и что сердечная деятельность замедляется независимо от центральной нервной системы, в то время как сильное и длительное действие эфира мало изменяет кровяное давление и частоту пульса.

Большое количественное различие в действии на сердце обоих анестезирующих веществ можно установить на искусственно питаемых кровью сердцах. Опыты на лягушечьем сердце⁶ и многочисленные опыты на переживающем сердце млекопитающих⁷ показали, что смертельные молекулярные концентрации хлороформа и эфира относятся между собой как 1 : 30—35.⁸

В крови собаки, занаркотизированной до остановки сердца, найдено было 0,058% хлороформа в левом желудочке. Так как содержание хлороформа при глубоком наркозе с сохранением хорошей деятельности сердца в среднем составляет 0,035%,⁹ этот пример убедительно

¹ Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1891, Bd. 28, S. 246; Nicloux, Les anesthésiques généraux, Paris 1908; Hölscher, Inaug. Diss., Giessen 1906, etc.

² Sherrington a. Sowton, British med. Journ., 1904, vol. 2, p. 162.

³ Snow, Journ. of med., 1852, London.

⁴ Scheinsson, Diss., Dorpat 1868. Сюда относятся также интересные опыты Gaskell и Shore, British med. Journ., 1893, при которых содержащая хлороформ кровь, благодаря перекрестной циркуляции между двумя животными, у одного действовала только на центральную нервную систему, а у другого — только на сердце. Кровяное давление всегда падало, когда содержащая хлороформ кровь достигала сердца.

⁵ Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1898, Bd. 41, S. 158.

⁶ Dieballa, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1894, Bd. 34, S. 137.

⁷ Loeb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1904, Bd. 51; см. там же литературу.

⁸ Schram, Storm van Leeuwen u. v. d. Made (Pflüg. Arch., 1916, Bd. 165, S. 123) нашли для сердца теплокровного такое же отношение токсических концентраций в цельной крови, тогда как, если учесть гораздо большее захватывание хлороформа кровяными шариками, его ядовитость в плазме оказывается даже в пятьдесят раз выше, чем токсичность эфира.

⁹ Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1890, Bd. 28, S. 246. В другом случае, где Pohl вдывал в легкие насыщенный хлороформом воздух и где немедленно наступала смерть от остановки сердца, в крови сердца было найдено 0,22% хлороформа; но в этом случае, очевидно, с последними вдохами мог поступить в кровь большой избыток яда.

вызывает. К
парализую
остановки с
случаев

Содержание
хлороформа в
крови в про-
центах

0,02—0,03
Около 0,03—0,05
0,06
0,07
0,1

Приведенная
при глубоком
жающем парали
ставляет эти эф
тех же концент
изолированное
Малая ядов
ществ эфира в
наркоза. ⁴ Нуж
мало влияет на
концентрации,
еще заметно не

¹ См. об этом
² Storm van Leeuwen
³ Sherrington
⁴ Storm van Leeuwen
⁵ M. Nicloux
такие же цифры н
1913, Bd. 154, S. 30
на собаках (Journ.
1922, доп. 1, опреде
ционной стадии до
форма см. также В
лизе крови при хро
ge, Arch. int. de
Stein, Die Narko
наркозе — в средне
1935, vol. 53).

показывает, как мало расстояние наркотизирующей концентрации от парализующей сердце. Этим объясняются случаи внезапной смерти от остановки сердца при хлороформном наркозе. При эфирном наркозе таких случаев не бывает.¹

Содержание хлороформа в крови ■ процентах	Глубина наркоза	Действие на сердце
0,02—0,03	Рефлексы исчезли, хороший наркоз	Недоказуемо
Около 0,03—0,05	Глубокий наркоз без опасности паралича дыхания	Начинающееся поражение
0,06	Опасность паралича дыхания	Деятельность сердца ослаблена наполовину
0,07	Безусловный паралич дыхания	Деятельность сердца снижена на 65%
0,1	—	Остановка сердца

Приведенная таблица дает цифры содержания хлороформа в крови при глубоком (без рефлексов), но еще не опасном наркозе, при угрожающем параличе дыхания, а также при его наступлении,² и сопоставляет эти эффекты с воздействием (угнетение и остановка сердца) тех же концентраций хлороформа в крови при пропускании ее через изолированное сердце млекопитающих.³

Малая ядовитость эфира для сердца видна из сравнения количеств эфира в крови, найденных при различных степенях глубины наркоза.⁴ Нужная для полного наркоза концентрация эфира в крови мало влияет на кровообращение и совсем не повреждает сердца. Даже концентрации, вызывающие смерть вследствие остановки дыхания, еще заметно не повреждают сердца.⁵

¹ См. об этом Embury, Biochem. Journ., 1910, vol. V, p. 19.

² Storm van Leeuwen, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 154, S. 307.

³ Sherrington u. Sowton, Brit. med. Journ., 1904, vol. 2, p. 162.

⁴ Storm van Leeuwen, Pflüg. Arch., 1916, Bd. 165, S. 84; P. Schram, Storm van Leeuwen u. v. d. Made, ibid., S. 123.

⁵ M. Nicloux, Les Anesthésiques généraux, Paris 1908. Приблизительно такие же цифры нашел Storm van Leeuwen на кошках (Pflüg. Arch., 1913, Bd. 154, S. 307, и 1906, Bd. 165, S. 84) и P. A. Shaffer и E. Ronzoni — на собаках (Journ. of biol. Chem., 1923, vol. 57). Gramén, Acta chir. Scand., 1922, доп. 1, определял в очень точных опытах среднее содержание в 0,08% в операционной стадии достаточно глубокого эфирного наркоза у человека. Для хлороформа см. также Buckmaster a. Gardner, Proc. Roy. Soc., 1907, vol. 79, p. 558. Полный обзор более старых данных, найденных разными авторами при анализе крови при хлороформном и эфирном наркозе, см. у Ritschel et Stande, Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thér., 1913, vol. 23, p. 291; H. Winterstein, Die Narkose, Berlin 1926, S. 39 ff. Новые определения содержания эфира в крови дали: при наступившей анестезии в среднем 0,115%; при смертельном наркозе — в среднем 0,187% (B. H. Robbins, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1935, vol. 53).

Содержание эфира в крови в процентах	Глубина наркоза	Действие на сердце и на кровообращение
0,1 0,13—0,14	Неполный наркоз Полный наркоз	Не действует Начинающееся падение кровяного давления, никакого угнетения сердца
0,16—0,17	Остановка дыхания	Ясное падение кровяного давления, угнетения сердечной деятельности нет
0,25—0,3	При искусственном дыхании	Остановка сердца

Чтобы уяснить себе опасность, которой подвергается сердце при слишком быстром введении большого количества паров хлороформа, нужно помнить, что при неосторожной дозировке *первый поражаемый орган — это сердце*. В известном смысле дело идет о непосредственном местном действии обогащенной хлороформом легочной крови. Самую богатую ядом кровь получает левое сердце, и оно должно *распределить* анестезирующие средства по всем областям тела. Поэтому при внезапном приливе богатой хлороформом легочной крови оно может быть уже тяжело отравлено прежде чем наступит общий наркоз. Если при таком слишком поспешном хлороформировании левый желудочек приостановит свою работу хотя бы на короткое время, создастся «*circulus vitiosus*», с каждым мгновением увеличивающий повреждение сердца. Благодаря неполному опорожнению сердце предоставлено длительному действию богатой ядом крови коронарных сосудов и своего застоявшегося, перегруженного хлороформом содержимого; ¹ продолжение действия яда ведет за собой, в конце концов, смерть сердца. Этим объясняется тот факт, что парализованное внезапно слишком большими количествами хлороформа сердце почти нельзя оживить одним прекращением доставки яда и искусственным дыханием. Оживление возможно лишь при условии выведения из сердца перегруженной хлороформом крови. Поэтому *смерть от хлороформа, происходящая вследствие поражения сердца*, дает совсем другую картину, чем остановка кровообращения от паралича сосудодвигателей. Остановка сердца прекращает жизнь раньше, чем наступает глубокий наркоз (рис. 7).

Если мы еще раз разберем то, что дает опыт относительно *причин смерти при отравлении хлороформом*, то окажется, что можно различить два типа. Если при постепенном поглощении слишком больших количеств хлороформа все органы равномерно подвергаются отравлению, то функции центральной нервной системы угасают в порядке их чувствительности. Очень скоро поражается сосудодвигательный центр, и падение кровяного давления есть результат общего паралича сосу-

¹ По Mansfeld'y, сердце млекопитающего, как и лягушки, отравляется непосредственно содержащей яд кровью предсердий и желудочков (G. Mansfeld и v. Szent-Györgyi, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 184, S. 259).

дов. В ко
и смерть
новки, в
ботает еш
сильно.
является
же типа Я
смерти при
оборот, пр
нии боль
форма в к
лич сердца
ния крови
богатая х
может быт
паралич ег
смерть от
этом случае
дольше, чем
Между об
вления хлоро
нется, имеют
Различное теч
заканчивающи
повод к ожив
происходят ли
хлороформном
хания или сер
1855 г., англи
де индийские
многочисленны
образных жи
лом, доведенном
ровании не сл
ыми парами хл
стнавивается
заткает биться
после остановк
авторы, ¹ наоб
смерть может на
остановки сердц
отно объяснить
ментальных
условий опыта.
Данные от
от хлороформ
Schei n
Schm ey, Über
1855; C u s h n y,
1858; a также
Arch. f. Physiol.,

дов. В конце поражается дыхание, и смерть происходит от его остановки, в то время как сердце работает еще правильно и довольно сильно. Таким образом сердце является *ultimum moriens*. Того же типа явления предшествуют и смерти при эфирном наркозе. Наоборот, при внезапном поступлении больших количеств хлороформа в кровь, происходит паралич сердца вследствие переполнения крови сердца ядом. Если богатая хлороформом кровь не может быть удалена из сердца, то паралич его быстро переходит в смерть от поражения сердца. В этом случае дыхание сохраняется дольше, чем пульс.

Между обоими этими типами отравления хлороформом, само собой разумеется, имеются и переходные формы. Различное течение хлороформирования в заканчивающихся смертью случаях дало повод к оживленному обсуждению того, происходят ли смертельные случаи при хлороформном наркозе от паралича дыхания или сердца. Парижская комиссия 1855 г., английская комиссия 1864 г. и две индийские 1889 и 1890 гг. показали многочисленными опытами на самых разнообразных животных, что при правильном, доведенном до смерти хлороформировании не слишком концентрированными парами хлороформа всегда сначала останавливается дыхание, а сердце продолжает биться еще 2—12 минут спустя после остановки дыхания. Другие же авторы,¹ наоборот, указывали, что смерть может наступить и от первичной остановки сердца. Исходя из сказанного, легко объяснить это противоречие экспериментальных результатов различием условий опыта.

Данные относительно смерти от хлороформа человека согласу-

¹ Scheinsson, см. выше; Schmey, Über den Chloroformtod (О смерти от хлороформа), Дисс., Берлин 1885; Cushny, Zeitschr. f. Biol., 1891, Bd. 28; а также Ratimoff, Duboi's Arch. f. Physiol., 1884, S. 576.

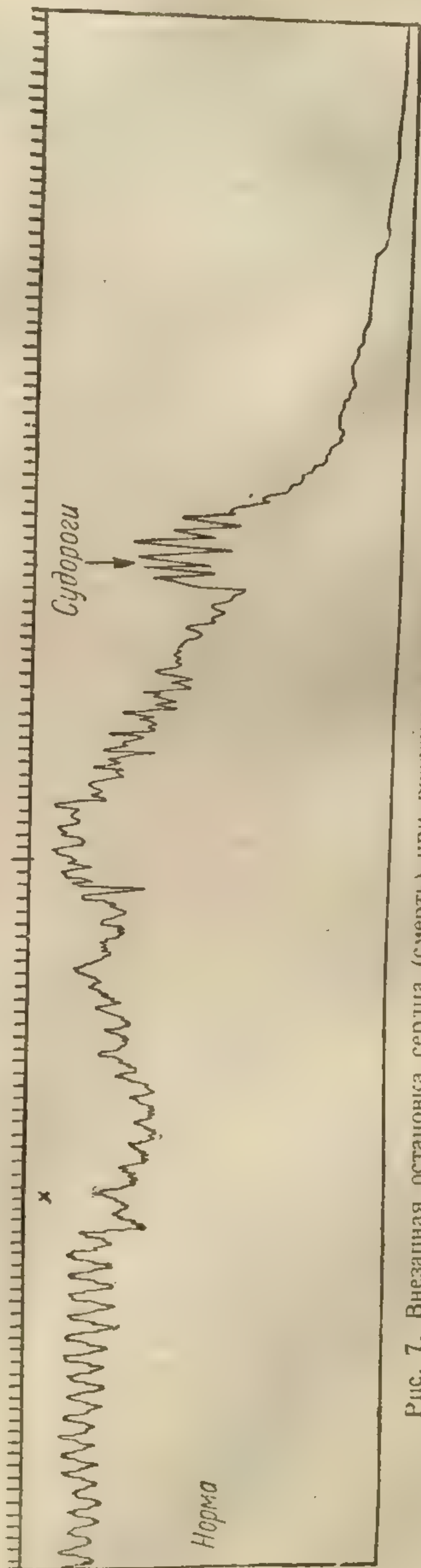


Рис. 7. Внезапная остановка сердца (смерть) при введении концентрированных паров хлороформа.

дов. В конце поражается дыхание, и смерть происходит от его остановки, в то время как сердце работает еще правильно и довольно сильно. Таким образом сердце является *ultima moriens*. Того же типа явления предшествуют и смерти при эфирном наркозе. Наоборот, при внезапном поступлении больших количеств хлороформа в кровь, происходит паралич сердца вследствие переполнения крови сердца ядом. Если богатая хлороформом кровь не может быть удалена из сердца, то паралич его быстро переходит в смерть от поражения сердца. В этом случае дыхание сохраняется дольше, чем пульс.

Между обоими этими типами течения хлороформом, само собой разумеется, имеются и переходные формы. Различное течение хлороформирования заканчивающихся смертью случаях дало повод к оживленному обсуждению того, происходят ли смертельные случаи при хлороформном наркозе от паралича дыхания или сердца. Парижская комиссия 1855 г., английская комиссия 1864 г. и две индийские 1889 и 1890 гг. показали многочисленными опытами на самых разнообразных животных, что при правильном, доведенном до смерти хлороформировании не слишком концентрированными парами хлороформа всегда сначала останавливается дыхание, а сердце продолжает биться еще 2—12 минут спустя после остановки дыхания. Другие же авторы,¹ наоборот, указывали, что смерть может наступить и от первичной остановки сердца. Исходя из сказанного, легко объяснить это противоречие экспериментальных результатов различием условий опыта.

Данные относительно смерти от хлороформа человека согласу-

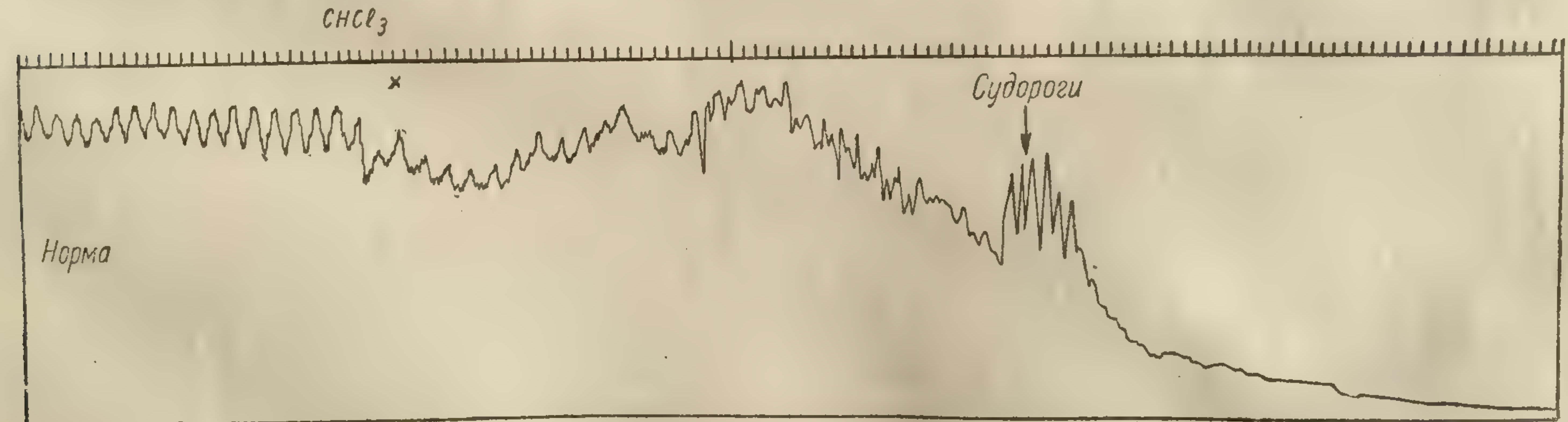


Рис. 7. Внезапная остановка сердца (смерть) при введении концентрированных паров хлороформа.

¹ Scheinerson, см. выше; Schmeu, Über den Chloroformtod (О смерти от хлороформа), Дисс., Берлин 1885; Cushey, Zeitschr. f. Biol., 1891, Bd. 28; а также Rati of f, Dubois Arch. f. Physiol., 1884, S. 576.

ются с данными опытов на животных,¹ но у человека часто приходится иметь дело также и с тем, что сердце было еще до наркоза ослаблено болезненными изменениями. Среди протоколов вскрытий после внезапной смерти от хлороформа очень часто находятся указания на ожирение сердца. Отсюда понятно, что при наркозе хронически больных людей смерть от поражения сердца встречается чаще, чем в опыте на здоровом животном.

Если *постепенно* все большее количество хлороформа накапливается в крови, и, наконец, сосудодвигательный и дыхательный центры становятся неспособными к деятельности, то к чрезвычайной бледности лица присоединяется и цианоз: наступает асфиксия. Если своевременно начать искусственное дыхание, то после выведения избытка хлороформа обычно опять возвращается нормальное дыхание. При начинающемся параличе дыхания нужно попробовать также и химические возбуждающие дыхание средства, поскольку они могут быть введены внутривенно, как, например, 0,003—0,006 лобелина² или 0,01—0,02 гексетона, корамина и т. д.

Гораздо менее благоприятны для оживления те случаи, когда лицо хлороформируемого *внезапно бледнеет*, зрачок становится широк и неподвижен, когда при этом исчезает пульс и сердце останавливается, в то время как дыхание еще продолжается несколько секунд. Это — картина смерти вследствие внезапной перегрузки легочной крови хлороформом. Нужно немедленно применить искусственное дыхание и, если возможно, массаж сердца, а также инъекцию $\frac{1}{2}$ мг адреналина непосредственно в сердце.³ Советовали также впрыснуть по направлению к сердцу ■ какую-нибудь артерию физиологический раствор поваренной соли с адреналином. Такие несчастные случаи от применения слишком больших доз хлороформа бывают по большей части в начале наркоза или вслед за сильным возбуждением: наркотизатор стремится вначале слишком быстро достичь операционной стадии или, при сильном возбуждении, пытается справиться с ним неосторожным подливанием хлороформа.

Зачастую смерть ■ начале наркоза объясняли *рефлекторным шоком*, и быстрая рефлекторная остановка дыхания и сердца в результате раздражения тройничного нерва эфиром или хлороформом, конечно, возможна. Но можно наверняка избежать этой остановки сердца, если ввести предварительно атропин ($\frac{1}{2}$ мг),⁴ а рефлекса на дыхание — предварительным введением морфия (0,01—0,02).

Изучение *непосредственной, острой опасности наркоза* для дыхания и кровообращения показывает, что граница между смертью и сном в глубоком наркозе довольно близка. Одновременно из знакомства с причинами этой опасности вытекает и то, что ■ большинстве случаев

¹ Schmeu — см. выше, и H. E. Hering, Münch. med. Woch., 1912, Bd. 14. Подробнее о смерти от поражения сердца при хлороформном отравлении см. Кровообращение.

² Helling, Zeitschr. f. Chir., 1921. Bd. 48.

³ v. de Velden, Münch. med. Woch., 1919, Bd. 10.

⁴ Nobel u. Rothberger, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1914, Bd. 3.

дело идет об ошибках, которых можно избежать. Они являются результатом неправильного и неосторожного применения наркоза.

Поглощение паров хлороформа или эфира жидкой частью крови зависит от коэффициента абсорпции плазмы по отношению к газам, от температуры и от парциального давления анестезирующего вещества в альвеолярном воздухе.

Однако распределение в организме хлороформа, так же как и эфира, — совсем не равномерно: клетки тканей, в особенности богатые липоидами клетки нервной системы, накапливают, соответственно присущей им силе растворения, хлороформ и эфир, так что после насыщения при наркозе они могут содержать этих веществ относительно больше, чем жидкая часть крови. Красные шарики тоже богаче хлороформом, чем плазма. Причину этого неравномерного распределения между питательной жидкостью и клеточными элементами нужно искать в большей растворяющей способности жироподобных клеточных веществ по отношению к эфиру и хлороформу. В зависимости от богатства отдельных клеточных областей такими «липоидами», они захватывают больше или меньше хлороформа из крови. Поэтому в начале каждого наркоза кровь возвращается в правое сердце из круга кровообращения беднее хлороформом, чем она поступала в ткани из левого сердца (легочная кровь). Судя по имеющимся анализам, венозная кровь собак после длительного глубокого наркоза содержит в среднем 0,05%, а артериальная — 0,06—0,07% хлороформа. В начале хлороформирования разница, конечно, еще больше.¹ Поэтому при неосторожном применении анестезирующего средства левое сердце гораздо более перегружается им, чем правое. При острой смерти от остановки сердца, вызванной вдвухением насыщенного хлороформом воздуха в легкие животного, было найдено² в левом сердце 0,22% хлороформа, а в правом — только 0,02%. Это такие случаи, когда перегрузка легочной крови хлороформом может отравить левое сердце раньше, чем дело вообще дойдет до достаточного распределения и захватывания хлороформа другими тканями, и раньше, чем вообще наступит наркоз. На высоте осторожно проводимого наркоза центральная нервная система содержит хлороформа немногим меньше, чем кровь.

Никогда ткани не отнимают от крови *весь* хлороформ. Наоборот, при продолжающемся вдыхании его постепенно устанавливается равновесие между кровью и тканевыми клетками, отвечающее коэффициенту распределения (растворимости) хлороформа в жидкости крови и тканях тела. Если дальнейшая доставка хлороформа прекращается и начинается выведение его легкими, так что концентрация в крови уменьшается, то хлороформ снова переходит из тканей в кровь до тех пор, пока вместе с продолжающимся выведением не восстановится нормальная функция.

Эти процессы можно сравнить с «выбалтыванием», при котором вещество, хуже растворимое в воде, чем в выбалтываемой жидкости,

¹ Nicloux, Les Anesthésiques généraux, Paris 1908, p. 34.

² Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1891, Bd. 28.

накапливается в последней соответственно своей большей растворимости, но может быть обратно извлечено из нее выбалтыванием с чистой водой. Как при выбалтывании, хлороформ в каждый момент распределяется между кровью и тканями тела соответственно своей способности к растворению.

Соответственно этому содержание хлороформа в центральной нервной системе всегда пропорционально напряжению хлороформа в крови, а последняя, со своей стороны, находится в такой же зависимости от напряжения хлороформа во вдыхаемом воздухе. Следовательно, глубина наркоза повышается и понижается вместе с концентрацией наркотика во вдыхаемом воздухе.

Постепенное выравнивание содержания хлороформа в крови и в органах требует для своего завершения некоторого времени. Через 10 минут нужная абсорпция хлороформа тканями, вызванная напряжением хлороформа в крови, в большей части уже достигнута, так что выдыхаемый воздух по содержанию в нем хлороформа отстает от вдыхаемого лишь настолько, что это приблизительно отвечает 80% возможного насыщения тканей.¹ Но до окончательного выравнивания проходит гораздо больше времени, — от часа до нескольких часов² при опыте с длительным введением одной и той же концентрации. Хирургический наркоз человека, при котором операционной стадии требуется достигнуть приблизительно в 10 минут, должен поэтому начинаться с концентрации хлороформа, значительно выше теоретически достаточной и допустимой, чтобы затем, когда достигнуто желательное оглушение, поддерживать его напряжением, установленным на надлежащем уровне или ниже.³

Но и тогда, когда вдыхаемый воздух уже совершенно свободен от хлороформа, ткани только медленно освобождаются от захваченного ими хлороформа. Правда, большая часть его отдается быстро, но затем выделение идет все медленнее, и последние остатки хлороформа задерживаются⁴ тканями очень долго. Постепенное понижение хлороформа в крови наркотизированных собак видно из следующей таблицы,⁵ показывающей, что хлороформ еще спустя 7 часов после прекращения вдыхания находится в крови в измеримых количествах. Содержание эфира в крови падает быстрее, но и эфир все же держится несколько часов. С продолжительной задержкой остатков яда связано последствие наркотиков.

Выведение эфира из крови несколько быстрее, чем объясняется и более быстрое возвращение к норме после эфирного наркоза.

Выведение эфира может быть значительно ускорено углублением дыхания. Для этой цели рекомендуют вдыхание углекислоты как раздражителя дыхатель-

¹ Dunker, Diss., Giessen 1907; Hölscher, Diss., Giessen 1906.

² Günther, Diss., Giessen 1906; Tissot, Comptes rendus de la Soc. de Biol., 1906, vol. 60, p. 195.

³ Kochmann, D. med. Woch., 1912.

⁴ Rüdinger, Wien. kl. Woch., 1901, S. 735.

⁵ Nicloux, см. выше, стр. 89.

ного центра.¹ Э
ствия эфирного

Процессы,
ному давлени
деленная сте
ных анестези
исит от па
смеси.

Изменения
чих веществ п
газообразных
траций. След
жащее разведе
Подобно то
установить, с
роны — токсич
должны выясн
поддерживаем
Границами без

¹ Henders
1920, vol. 74, p.

Выведение хлороформа по окончании наркоза

Время после окончания наркоза	Содержание хлороформа в крови в процентах	
	опыт I	опыт II
0 минут	0,054	0,0595
5 "	0,0255	—
15 "	0,0205	—
30 "	0,018	0,023
1 час	0,0135	0,018
3 "	—	0,0075
7 "	—	0,0015

ного центра.¹ Этим путем смягчаются и делаются менее продолжительными последствия эфирного наркоза.

Процессы, происходящие при наркозе, показывают, что парциальному давлению каждого наркотика в легочном воздухе отвечает определенная степень насыщения тканей. Глубина действия ингаляционных анестезирующих веществ поэтому в любой момент наркоза зависит от парциального давления наркотика во вдыхаемой газовой смеси.

Выведение эфира по окончании наркоза

Время после окончания наркоза	Содержание эфира в крови в процентах	
	опыт I	опыт II
0 минут	0,115	0,159
3 минуты	0,071	0,108
5 минут	0,063	0,080
15 "	0,052	0,058
1 час	0,025	0,021
2 часа	—	0,004

Изменения глубины действия, достигаемые при введении нелетучих веществ путем изменения абсолютной величины доз, при введении газообразных веществ обуславливаются выбором различных концентраций. Следовательно в любой момент наркоза необходимо надлежащее разведение анестезирующего вещества воздухом.

Подобно тому как, употребляя нелетучие средства, мы должны установить, с одной стороны, терапевтическую дозу, а с другой стороны — токсическую, при пользовании летучими веществами мы должны выяснить, при какой концентрации наступает и может быть поддерживаем без вреда неопасный наркоз достаточной глубины. Границами безопасного наркоза являются концентрация минималь-

¹ Henderson, Haggard a. Coburn, Journ. Amer. med. Assoc., 1920, vol. 74, p. 783, и White, Arch. of Surgery, 1923, vol. 7, p. 347.

ная, оказывающая терапевтическое действие, с одной стороны, и токсическая — с другой. Много раз предпринимались исследования в этом направлении с дозированными смесями, и полученные разными авторами цифры действующей и токсической концентраций хлороформа и эфира удовлетворительно согласуются.¹

Данные, полученные на кроликах, сведены в следующей таблице.

Содержание хлороформа во вдыхаемом воздухе и глубина наркоза
(По Розенфельду)²

Содержание в объемных процентах	Время наступления наркоза	Глубина наркоза	Примечание
0,54—0,69 0,96—1,01	Через 2 часа " 30—40 минут	Нет еще наркоза Полный наркоз	Только гипноз Сначала нормальное, затем в течение четырех часов очень медленно падающее кровяное давление; нормальное дыхание
1,16—1,22	" 30 минут	" "	Остановка дыхания после двухчасового вдыхания
1,41—1,47	" 37 "	Глубокий "	Остановка дыхания после одночасового вдыхания
1,63—1,65	" 12 "	Остановка дыхания	Уже через полчаса после начала вдыхания

Ниже приводятся опыты с эфирным наркозом у кроликов³ и кошек. У собаки нашли,⁴ что уже 2—3 объемных процента эфира во вдыхаемом воздухе вызывают исчезание роговичного рефлекса.

Концентрация около одного объемного процента паров хлороформа поэтому достаточна, чтобы кролики сохраняли нормальное дыхание при полном наркозе. Но при этой, еще безопасной, концентрации наркоз наступает только через полчаса, т. е. слишком медленно для практических потребностей хирурга. При большем на несколько десятых процента содержании, например при 1,6 объемных процентов, наркоз углубляется быстрее, но и остановка дыхания угрожает уже после получасового вдыхания.

¹ Bert, Comptes rendus Acad. Sc., 1885, 1528; О наркозе на человеке, Comptes rendus de la Soc. de Biol., 1884, 5 janv., и M. Aubeau, ibid., 1884, 20 juin. Bert нашел, что для наркоза достаточно 1,5 объемных % паров хлороформа, Cushman (Zeitschr. f. Biol., 1891, Bd. 28, S. 374) в более точных опытах — около 1%, Kionka (Arch. f. kl. Chir., 1899, Bd. 58), Günter, Inaug.-Diss., Gießen 1906, нашли порог наркоза около 0,8—0,85% хлороформа во вдыхаемом воздухе.

² Rosenfeld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1896, Bd. 37.

³ I. G. Spenser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1894, Bd. 33.

⁴ Shaffer a. Ronzoni, Journ. of biol. Chem., 1923, vol. 57, Nr 3.

Содержание эфира во вдыхаемом воздухе и глубина наркоза

Содержание в объемных процентах	Время наступления наркоза	Глубина наркоза	Примечание
1,5	Через 2 часа	Едва наступающий наркоз	Совсем слабый гипноз
2,5	—	Еще совсем неполный наркоз	Рефлексы сохранены
3,2—3,6	" 25 минут	Полный наркоз	Дыхание и деятельность сердца остаются хорошими в течение часов
4,45	" 15 "	Полный наркоз	Дыхание замедленное, правильное, пульс ускорен
6,0	—	—	Остановка дыхания через 8—10 минут вдыхания

Если сравнить данные об эфире с данными о хлороформе, то, как видно из таблицы, наркотизирующая зона для эфира лежит от 3,0 до 6,0 объемных процентов.¹ Что такая же концентрация является достаточной для наркоза у человека, вытекает из того, что на высоте глубокого эфирного наркоза пробы внутреннего воздуха, под маской, в среднем содержат 3,7 объемных процента эфира.²

Концентрация в 4—6 объемных процентов, достаточно быстро вызывающая наркоз, оказывается в опыте на животном в течение короткого времени еще безопасной, и опыты на людях подтверждают это.

Эта разница в величине расстояния между терапевтической концентрацией и токсической у двух наркотиков является самым четким выражением общепризнанного факта, что хлороформный наркоз представляет гораздо большую непосредственную опасность для жизни, чем эфирный.

* При этом, однако, необходимо иметь в виду, что большая разность между токсической и терапевтической дозой (Тох. — Тер.) у эфира по сравнению с хлороформом является следствием меньшей ядовитости первого по сравнению со вторым. Отношение же токсической дозы к терапевтической (Тох. : Тер.) у обоих анестезирующих примерно одинаково.

Ввиду более слабого анестезирующего действия эфира концентрация паров его при наркозе значительно выше, чем паров хлороформа,

¹ M a d e l u n g (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62, S. 409) нашел при 4,5—5,0% полный наркоз; K o c h m a n n, R i t s c h e l et S t a n g e, Arch. de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1913, vol. 22, p. 23, наоборот, нашли зону наркотизации от 6 до 10% эфира во вдыхаемом воздухе. S h a f f n e r a. R o n z o n i, Journ. of. biol. Chem., 1923, vol. 57, Nr 3, нашли, что у собаки паралич дыхания наступает при 4,35—5,4 объемных процентах, а при длящемся часами наркозе даже при 3,5—4,5 объемных процентах. Точный метод определения и измерения содержания эфира см. у G. K ä r b e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 160.

² P r e s e r, Beiträge z. kl. Chir., 1893, Bd. 10,

а потому при усиленном вдохе и при наркозе эфиром может быть введено слишком много анестезирующего и вызваны токсические явления. Если, тем не менее, опасность в данном случае значительно меньше, чем при хлороформе, то это главным образом зависит от гораздо большей ядовитости хлороформа по отношению к сердцу. *

Кратковременное действие слишком большой дозы при эфирном наркозе совсем не так легко вызывает непосредственную угрозу со стороны кровообращения и дыхания, как хлороформ, но все же поздние результаты местного раздражающего действия дают себя знать. Уже смесь воздуха с 7 объемными процентами паров эфира раздражает при вдыхании и вызывает путем рефлекса с гортани кашель,¹ а вследствие временного закрытия гортани возникает чувство удушья. Эти рефлексы, которые действуют как защита против проникновения непригодных для дыхания паров в тонкие разветвления дыхательных путей, скоро, однако, преодолеваются, когда при продолжающемся вдыхании эфир понижает чувствительность. Тогда раздражающее действие поражает слизистую полости рта и глотки и верхние дыхательные пути. Возбуждается секреция слюнных желез и трахеи, а так как находящийся в глубоком наркозе не может ни кашлять ни глотать, то иногда возникает аспирационная пневмония. Возможно, что она может вызываться и прямым раздражающим действием паров эфира на слизистую ткань трахеи и бронхов, потому что эфир на воздухе и свету подвергается медленному окислению и содержит тогда ацетальдегид и ядовитую перекись этила.² Но обычно легочные осложнения возникают от инфекции дыхательных путей аспирированной избыточно сецернированной слюной и слизью.³ Поскольку послеоперационные пневмонии происходят не от других причин (поверхностное дыхание после лапаротомий!), их можно избежать, так как усиленной секреции можно избежать предварительной инъекцией атропина или скополамина и экономным расходом эфира, а аспирации все же накапливающейся слюны можно избежать низким положением головы. Таким образом, собственно говоря, против осторожного эфирного наркоза нет противопоказаний, если вообще может быть применен общий наркоз.

Хлороформный наркоз ведет к последствиям, которых гораздо труднее избежать, если действует слишком долго даже и допустимая концентрация. В этом случае происходит «жировое» перерождение печени, сердца и почек, наблюдаемое, как правило, в опытах на животных⁴ даже после однократного длительного хлороформирования. Здесь

¹ Dreser, Sitzungsberichte d. Niederrhein. Ges. f. Heilk. in Bonn, 1894.

² J. Mita, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 104; Mendenhall a. Connolly, Journ. Physiol. a. exp. Ther., 1931, vol. 43 (нечистый эфир повреждает в бронхах мерцательное движение и тем способствует пневмонии).

³ Grossmann, D. med. Woch., 1895; Nauwerk, D. med. Woch., 1895, Nr. 8; Hölscher, Langenbecks Arch., 1898, Bd. 57; Klipstein, Zeitschr. f. kl. Med., Bd. 34.

⁴ Ungar, Vierteljahresschrift f. gerichtl. Med., Bd. 47; Straßmann, Virch. Arch., Bd. 115; ср. также Ostertag, ibid., Bd. 118.

Roethnagel, Berl. k
Rosenfeld, Studien
1906, Bd. 55; Rub
1899, Bd. 37.
Whipple a. Sper
Hurwitz, Journ.
Med., 1912, vol. 5, p.
Cp. Bandler, Gren
Virch. Arch., Bd. 1
Mester, Zeits
Sprengel, Verh
Salkowski, Chir
Boehm u. Ros
Ee отношение к у
Journ. de Physi
Schenk, Kl. V
Bd. 99, S. 206.

происходит *отравление тканей* внутренних органов, идущее параллельно с наркозом мозга, но не зависящее от него, что ясно из развития такого же жирового перерождения при повторном подкожном впрывивании не вызывающих наркоза доз хлороформа.¹ Очень интенсивная *жировая инфильтрация* печени и сердца² представляет собой выражение тяжелого повреждения клеток.³ Это объясняет *случаи поздней смерти*, при которых смерть после хлороформного наркоза наступает в коме при симптомах тяжелого заболевания печени или усиливающейся слабости сердца.⁴

Непосредственно после длительного хлороформного наркоза наблюдался паралич кишечника, позже довольно часто наблюдалось тяжелое жировое перерождение печени и сердца.⁵ Вредное последствие сказывается на почках появлением белка и цилиндров в 20—30% обычных хлороформных наркозов. Однако патологические составные части мочи скоро исчезают. Повреждение клеток ведет далее к токсическому распаду белка.⁶

Выведение азота, а также фосфорной кислоты, хлоридов и нейтральных солей увеличено. Длительный хлороформный наркоз вызывает также расстройство и углеводного обмена. Гликоген исчезает из печени,⁷ и появляется гипергликемия.⁸

Запас гликогена в мышцах в конце наркоза и в следующие дни оказывается⁹ пониженным; накапливаются промежуточные продукты углеводного обмена и обмена фосфорной кислоты. Это — признаки повышенного распада и нарушенной окислительной способности клеток.

Экспериментально можно показать, что сердце взрослых кроликов, которых в предыдущие 24—48 часов подвергали 1—2 раза, каждый раз примерно в течение одного часа, регулярному хлороформному наркозу, заметно легче обнаруживало функциональную *недостаточность* по отношению к увеличенным сопротивлениям, чем нормальное сердце. Смертельное последствие хлороформного наркоза очень отчетливо можно наблюдать на белых мышах. При таком содержании хлороформа во вдыхаемом воздухе, при котором наркоз наступает приблизительно через полчаса, животные после наркоза, длившегося полтора-два часа, погибали по про-

¹ Nothnagel, Berl. kl. Woch., 1866.

² Rosenfeld, Studien über Organverfettungen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1906, Bd. 55; Rubow, ibid., 1904, Bd. 52; Schmidt, Zeitschr. f. Biol., 1899, Bd. 37.

³ Whipple a. Sperry, John Hopkins Hosp. Bull., 1909, vol. 20; Whipple a. Hurwitz, Journ. of exp. Med., 1911, vol. 13; Muskings, Proc. Roy. Soc. of Med., 1912, vol. 5, p. 49; Whipple с сотр., Journ. of Biol. Chem., 1912, vol. 49.

⁴ Cp. Bandler, Grenzgeb. d. Medizin u. Chir., 1896, vol. 1; Ambrosius, Virch. Arch., Bd. 138; Fränkel, Virch. Arch., 1892, Bd. 127, S. 381; Kastu. Mester, Zeitschr. f. kl. Med., 1891, Bd. 18, S. 496; Whipple u. Sperry, см. выше, уже после получасового наркоза.

⁵ Sprengel, Verhand. d. Ges. f. Chir., 1913, Bd. 2, S. 69; Stierlin, Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1913, Bd. 22, S. 408.

⁶ Salkowski, Virch. Arch., 1888, Bd. 115, S. 339; Kastu. Mester, Zeitschr. f. kl. Med., 1891, Bd. 18, S. 469.

⁷ Boehm u. Rosenbaum, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1881, Bd. 15, S. 450.

⁸ Ее отношение к удалению гликогена из печени — см. Garnier et Lambert, Journ. de Physiologie et de Pathologie générale, 1900, vol. 2, p. 902.

⁹ Schenk, Kl. Woch., 1923, Nr. 32; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 99, S. 206.

шествии двух — четырех дней, в то время как в сравнительных опытах с эфиром и многочасовой наркоз переносился без последующего заболевания.¹

После эфирного наркоза нельзя доказать наличия таких тяжелых расстройств обмена, как при хлороформе, но и при эфирном наркозе можно найти — по большей части легкие — изменения обмена: ² небольшое увеличение оксимасляной кислоты в крови и появление в моче ацетона и ацетоуксусной кислоты. В значительном числе эфирных наркозов наблюдалась и альбуминурия.

Повреждение клеток хлороформом объясняется содержанием в нем галоида. В легко растворимой в липоидах и индифферентной молекуле хлороформа галоид проникает в клетку в замаскированной форме. Если бы весь воспринятый клеточным содержимым хлороформ опять выделился из клетки, последняя, вероятно, осталась бы неповрежденной, что наблюдается, например, после закиси азота. Но хлороформ в организме частично разлагается, как он разлагается и вне организма под влиянием света и тепла: образуются *соляная кислота* и *фосген*. Хлороформ как бы взрывается в клетке, и при этом образуются убивающие клетку вещества. То же относится ко всем легко разложимым соединениям галоидов. Эфир же, если и разлагается также в клетке, то он распадается на углекислоту и воду, т. е. на безвредные вещества.

Почти всегда *острая* опасность от наркоза наступает, таким образом, от применения *слишком высоких концентраций* анестезирующих веществ. Поэтому при применении более опасного (чем эфир) хлороформа справедливо считается дозволительным только *капельный метод*, который является лучшим и для введения эфира при эфирном наркозе. При этом дозируют вещество исключительно «физиологически», т. е. применяя то более быстрое, то более медленное капание и, наблюдая все симптомы наркоза, судят о том, когда оказывается достигнутой достаточная концентрация.

Сначала при покойном дыхании (счет!) заставляют вдыхать очень разведенные пары, чтобы избежать рефлекторного действия. Затем медленно повышают число капель, приблизительно с 20, но никак не больше чем до 60 капель в минуту, чтобы, достигнув операционной стадии, снова уменьшить число капель. Так как точка кипения эфира низка, то достичь капельным методом при неплотно лежащей маске, нужной для наркоза концентрации, гораздо труднее, чем пользуясь хлороформом. Даже при применении плотно прилегающих масок или при накапывании на несколько слоев марли, все же при пользовании эфиром не всегда удается дойти с помощью капельного метода до *операционной стадии*.

Хирургическая практика учит, что капельный метод достаточно безопасен, однако все же сконструированы различные приборы для наркоза,³ устраняющие возможную опасность при наркозе. Чаше всего пользуются аппаратом Roth-Dräger'a, в котором анестезирующие вещества даются смешанными с кислородом. Одновременное

¹ Teschendorf, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1921, Bd. 90, S. 288; Seibach, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1894, Bd. 34.

² Gramén, Acta chir. Scand., 1922, Beil. 1.

³ Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1896, Bd. 37; Geppert, D. med. Woch., 1899; Kionka, Arch. f. kl. Chir., 1895, Bd. 50; 1899, Bd. 58. Первые такие опыты были поставлены P. Bert'ом.

заведение из
разве только
как при по
прибавка к в
дыхание и н
менением ма
с клапаном,
щийся с шаро
содержащего
образна стар
тельном нарк
можности, во
пациента дол
При всяк
за дыханием.
мами наркоза
индивидуумо
лична. У чел
вержена очен
новым экспе
смотря по ра
В общем, е
мени, женщины
мость к наркозу
усыпить алкого
Пробовали
паров вещества
Несмотря на бы
эфира в раство
гается достаточ
скорости вливан
эфира по мере на
Но всякий внут
что исключает в
Поэтому всякий
регрессом.

Тем не ме
они быстро в

¹ Ziegner
ibid., 1911, Nr 1

² Gramén
³ Hender
этого Tiegel-Hen

⁴ Описание
G. Glasser,
держи пациента

⁵ Sp. у He
Münch. med. Wo

⁶ В против
илизм из масля

См. R. A. H a t

введение избытка кислорода при этом не имеет никакого значения,¹ разве только возможность начать операцию наступает не так скоро, как при пользовании одним эфиром.² Гораздо важнее небольшая прибавка к воздуху *углекислоты*, так как благодаря этому углубляется дыхание и наступление наркоза ускоряется.³ Это достигается применением маски *Ombredanne'a*, в которой дышат через полый шар с клапаном, выстланный пропитанным эфиром войлоком, и сообщающийся с шаром карман для воздуха, так что часть выдыхаемого воздуха, содержащего CO_2 , снова вдыхается.⁴ Проще и почти так же целесообразна старая форма по *Ровзингу*. Но и здесь, как при всяком длительном наркозе, нужно, имея в виду последствие, избегать, по возможности, всякой хотя бы легкой аноксемии и цианоза: цвет кожи пациента должен оставаться *розовым*.⁵

При всяком способе наркоза необходимо тщательное наблюдение за дыханием. Одновременно нужно следить и за всеми другими симптомами наркоза, так как даже у животных чувствительность отдельных индивидуумов (особей) одного и того же вида к анестезирующим различна. У человека чувствительность к ним, как и к алкоголю, подвержена очень большим колебаниям. Поэтому каждый наркоз является новым экспериментом, который нужно все время контролировать смотря по реакции организма.

В общем, если судить по среднему потреблению хлороформа в единицу времени, женщины легче усыпляются, чем мужчины. Самая большая сопротивляемость к наркозу наблюдается в среднем возрасте. Известно также, как трудно усыпить алкоголиков.

Пробовали обойти трудности точной дозировки, встречаемые при вдыхании паров вещества легкими путем внутривенного введения анестезирующих веществ.⁶ Несмотря на быстрое выведение легкими, при достаточной скорости вливания 0,5% эфира в растворе поваренной соли или в рингеровском растворе, в крови достигается достаточная концентрация. Длительное вливание при точной регуляции скорости вливания делает возможным спокойный наркоз, причем вливание раствора эфира по мере надобности может быть заменено вливанием чистого раствора соли.⁷ Но всякий внутривенный наркоз *нелетучими* веществами имеет тот недостаток, что исключает возможность немедленного прекращения или уменьшения наркоза. Поэтому всякий *полный наркоз* нелетучими веществами является, в сущности, регрессом.

Тем не менее нелетучие анестезирующие вещества, особенно если они быстро выводятся из организма или легко разрушаются в орга-

¹ Ziegner, Münch. med. Woch., 1910, Nr. 49; Schmidt u. David, ibid., 1911, Nr 1.

² Gramén, Acta chir. Scand., 1922.

³ Henderson, British med. Journ., 1926. Удобное приспособление для этого Tiegel-Henle'вский аппарат с повышенным давлением для наркоза с вдыханием CO_2 : Dzialoszynski, D. Zeitschr. f. Chir., 1927, Bd. 205.

⁴ Описание и критика у Herold u. Netzer, Der Schmerz, 1929, Bd. 2; G. Glasser, Med. Klin., 1929, Nr 20.

⁵ Ср. у Henderson, Journ. Amer. Med. Assoc., 1915, vol. 65, правило: держи пациента розовым.

⁶ Burkhardt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 61, S. 323, u. Münch. med. Woch., 1909, Nr 33 u. Nr 46.

⁷ В противоположность этому действие рекомендовавшихся ректальных клизм из масляно-эфирной смеси не поддается управлению, а потому не годится. См. R. A. Hatcher, Journ. Amer. Med. Assoc., 1927.

низме, могут быть применены для вызывания длительного сна, так называемого «основного наркоза» (Basisnarkose), который затем добавочным введением очень небольшого количества летучего анестезирующего средства переводится в оглушение с потерей рефлексов. Практически для этого, повидимому, пригодны *авертин* (Avertin)¹ и отчасти *перноктон* (Pernocton).²

Если сравнить действие хлороформа с действием эфира, то уже из приведенных фактов ясно, что непосредственная опасность для жизни вследствие превышения допустимой концентрации значительно больше при хлороформном наркозе (см. об этом статистику наркозов Немецкого хирургического общества, которая, например, показала, что в 1903 г., когда в Германии наркотизировали хлороформом столь же часто, как и эфиром, 1 смертный случай приходился на 3000 хлороформных наркозов и 1 смертный случай на 14 600 эфирных наркозов). Далее, длительный хлороформный наркоз даже и при правильном применении неизбежно вызывает опасность перерождения клеток. При эфирном наркозе этой опасности нет.

Опасное последствие эфира, являющееся почти исключительно вторичным результатом гиперсекреции, может быть избегнуто осторожной дозировкой и предварительным применением инъекции атропина или скополамина. Поэтому всегда нужно предпочитать эфирный наркоз. Для больных, страдающих расстройствами кровообращения, применение хлороформа прямо запрещено. Если его все же применяют, то это нужно объяснить или незнанием или удобством для наркотизатора, поскольку хлороформ гораздо легче вызывает наркоз без рефлексов, чем эфир. Но при современных знаниях применение хлороформа для наркоза нужно считать едва ли не *врачебной ошибкой* (Kunstfehler).

Для кратковременных хирургических вмешательств достаточно уже *анальгезии*, которая достигается небольшим количеством эфира, причем сознание еще сохраняется, но затемнено: так называемое эфирное опьянение или неполный наркоз («Aetherrausch»). Потеря болевых ощущений наступает уже после нескольких вдохов также и при так называемом хлор-этиловом опьянении («Chloräthylrausch»).

Для того чтобы при *больших* операциях обойти существенные недостатки эфира — медленное наступление наркоза и наличие стадии возбуждения — можно начать наркоз хлороформом, который очень быстро оглушает, а затем поддерживать его эфиром.

Пробовали также вместо одного анестезирующего эфира или хлороформа применить для наркоза *смесь* этих средств, часто с добавлением алкоголя (смесь ACE: 1 часть алкоголя плюс 2 части хлороформа плюс 3 части эфира, т. е. 33% хлороформа, английская смесь; смесь *Billroth'a* (100 частей хлороформа плюс 30 частей алкоголя плюс 30 частей эфира, т. е. 63% хлороформа). Получается обманчивое

¹ Kärber u. Lendle, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 142. См., между прочим, «Berechnung der Narkosebreite» (Расчет ширины наркоза): Kärber, ibid., 1929, Bd. 146; Lendle, Kl. Woch., 1930.

² F. Vogt, Der Schmerz (Боль), 1929, Bd. 2.

Комбинирование. бу.
лича сердца
считающиеся
кислородных лиц
Алкоголь в
забавляющего
должны, исходя
ставить вопрос
наркотические
принимали, вза
В первом слу
вина наркотизиру
силу действия, дос
нее этого. Если же
благодаря более
нервной тканью,²
Судя по опы
ствах усиление
эфира и хлоро
ствий.⁴
В противопо
ном удастся до
ингаляционных
морфина или со
нении с 0,5 мг
ния, являющееся
возможным, ка
начала наркоза
трациями анест
Это наблюд
после предвари
четвертую соде
глубина нарко
фина со скополо
ционная стадия
ходимой конце
ции в таких до
Bd. 1 Filehne
3, S. 171. Хл
P. Holtz, Arch
1910, Nr 2, S. 10
Fühner,
König, ibid.,
Storrm v
опыты.
Ludewi
P. 479
Madelu

впечатление, будто бы наркоз такими смесями не так опасен в смысле паралича сердца и дыхания. Именно поэтому такие содержащие CHCl_3 и считающиеся неопасными смеси в руках несведущих или легкомысленных лиц вдвое более опасны.

Алкоголь в этих смесях вряд ли играет другую роль, кроме роли разбавляющего вещества.¹ Комбинируя же эфир с хлороформом, мы должны, исходя из новых представлений о взаимном усилении, поставить вопрос о том, просто ли суммируются при смешанном наркозе наркотические эффекты эфира и хлороформа или же они, как это и принимали, взаимно усиливаются.

В первом случае половина достаточной концентрации паров эфира и половина наркотизирующего количества хлороформа вместе должны бы дать обычную силу действия, достаточную для полного наркоза, но не должны действовать сильнее этого. Если же, наоборот, одновременное действие дает потенцирование, хотя бы благодаря более интенсивному захватыванию при этих условиях хлороформа нервной тканью,² то общий эффект должен быть больше, чем при сложении.

Судя по опытам на животных, находили³ при некоторых обстоятельствах усиление действия, но точнейшие опыты, проведенные со смесями эфира и хлороформа, всегда давали простую сумму частичных действий.⁴

В противоположность этому комбинацией с морфином и скополамином удается добиться ясного усиления наркотического эффекта от ингаляционных анестезирующих. Предварительное впрыскивание 0,01 морфина или соответствующей дозы пантопона или наркофина в соединении с 0,5 мг скополамина не только подавляет состояние возбуждения, являющееся такой помехой в начале наркоза, но делает также возможным, как это наблюдали сначала чисто эмпирически, достичь начала наркоза и поддерживать его значительно меньшими концентрациями анестезирующего во вдыхаемом воздухе.

Это наблюдение подтвердилось в опыте на животных. У кролика после предварительной инъекции морфина уже при меньшем на одну четвертую содержании хлороформа достигается нужная для операции глубина наркоза. Еще яснее проявляется усиливающее действие морфина со скополамином. После такой предварительной обработки операционная стадия у кроликов наступает уже при половине обычно необходимой концентрации хлороформа.⁵ После предшествующей инъекции⁶ таких доз морфина со скополамином, которые сами по себе сов-

¹ Filehne u. Biberfeld, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm., 1906, Bd. 3, S. 171. Хлороформ дает с 7% алкоголем смесь, кипящую при 59° C; см. P. Holtz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 142.

² Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1913, Bd. 75, S. 53; D. med. Woch., 1910, Nr 2, S. 103; Münch. med. Woch., 1911, S. 179.

³ Honigmann, Arch. f. kl. Chir., 1899, Bd. 58, S. 730; Kionka u. Krönig, ibid., 1905, Bd. 75, S. 93.

⁴ Storm van Leeuwen, Pflüg. Arch., Bd. 166; ibid., приведены старые опыты.

⁵ Ludwig, Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1903, vol. 23, p. 479.

⁶ Madelung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62, S. 409,

сем не наркотизируют, опытные животные приводятся в глубокое наркотическое состояние смесью воздуха с 2,5—3,0 объемными процентами эфира, в то время как такой глубокий наркоз у них обычно достигается только 4,5 объемными процентами. Соответственно этому удается и у человека после предшествующей обработки морфием-скополамином обойтись меньшими дозами хлороформа, а при эфирном наркозе — неопасным капельным методом. Скополамин при этом имеет еще и ту выгоду, что тормозит секрецию слюны, как это уже отмечалось на стр. 100.

Уже один морфин со скополамином могут вызвать состояние анальгезии и затемнение сознания, позволяя безболезненно производить даже большие операции. Поэтому уже в древности применяли для той же цели смеси экстрактов из мака и мандрагоры (*Scopolia*). В опыте на животных суммированное обезболивающее действие трудно доказать, потому что у большинства животных скополамин не вызывает заметного наркоза. ¹ Морфийно-скополаминовый наркоз по Schneiderlin — Korff'у ² был предложен для замены ингаляционной анестезии, но дальнейшие исследования показали, что те дозы, которые ведут без последующей ингаляционной анестезии к достаточно глубокому наркозу, более опасны, чем все другие виды анестезирования. ³

Соответствующие дозы морфина и скополамина применялись еще для того, чтобы вызвать известную степень затемнения сознания и амнезию при родах; ⁴ но при этом морфин должен быть дозирован особенно осторожно, чтобы избежать упоминавшейся выше опасности для дыхания новорожденного (0,3—0,6—1,0 мг скополамина распределить на много инъекций, но морфия никак не больше 0,01).

Если в содержащих галоид соединениях хлор находится в прочно связанной форме, то они не обладают недостатками разлагающегося в клетке хлороформа. Так, дихлор-этилен свободен от побочного действия хлороформа на кровообращение и дыхание и не вызывает в паренхиматозных органах заметных изменений. ⁵ Он очень стоек по отношению к свету, влажности и действию щелочей. Жидкость имеет точку кипения 55° С. Недостатком является появление мышечных подергиваний при наркозе, которое, однако, легко предотвратимо предварительным введением морфия. Продается под названием «Дихлорен» (*Dichloren*).

Виниловый эфир ($C_2H_3)_2O$ с точкой кипения 28,5° повидимому имеет все преимущества хлороформа без его недостатков. ⁶

Для кратковременного наркоза, особенно для раушнаркоза, пользуются хлор-этилом — C_2H_5Cl . Это прозрачная бесцветная жидкость с своеобразным запахом, гораздо более летучая, чем эфир (темпера-

¹ Storm van Leeuwen a. Szent-György, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1922, vol. 18, p. 449; но на лишенных большого мозга животных скополамин действует наркотически и усиливает наркоз, вызванный другими средствами; Molitor u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 114; Mehes, Wien. kl. Woch., 1926, Nr 34.

² Schneiderlin, Ärztliche Mitteilung aus und für Baden, Mai 1900; Korff, Münch. med. Woch., 1901, Nr 29.

³ Kochmann, Münch. med. Woch., 1905.

⁴ Gauss, Arch. f. Gynäkol., Bd. 78; Krönig, D. med. Woch., 1908, Nr 23. Björkenheim, Ergebnisse der Geburtshilfe u. Gynäkologie, 1911, Bd. 2, S. 1.

⁵ Wittgenstein, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 83; P. Albrecht, Arch. f. kl. Chir., 1927, Bd. 146 (нужно применять только дихлорен с точкой кипения 52° С, циз-изомерную форму дихлор-этилена, лучше всего 3 части дихлорена и 7 частей эфира).

⁶ Knoefel, Guedel a. C. Leake, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1931, vol. 29.

тура кипения
этил годится
в стеклянной
однократной
закрытую, н
несколько сл
длящийся 3-

При боль
быстро, что
тепловое
роговичного
как для хлор
выводится. ³
никаких посл
что мало раз
мало действу
дыхание, при
траций — ост
ций непригод

Доведение н
опаснее, чем гл
ния рефлексов
стемы, спазмам
ствие, вероятно,
этил годится тол

Бром-этил
легко подвижна
света и воздуха.
Наркоз бром
но теперь почти
вследствие угро
быстро идет и пр
ный запах выдых
нием в организм
опрavляются, но
заболевают и гиб
метил и иод-мет

Скорость,
достаточной п
дели, очень р

¹ Herzen
zig, 1904; Lot
² König,
1912, Bd. 40, S.
³ Camus
p. 76.

⁴ Kulenk
⁵ König,
⁶ Dreser,
⁷ Jendr
Hefers Hdb.
⁸ Bachem

тура кипения $12-12,5^{\circ}\text{C}$). Благодаря своей высокой летучести хлор-этил годится и для местной анестезии (стр. 201). В продаже имеется в стеклянных трубках с целесообразно устроенным затвором. При однократной быстрой подаче $3-5\text{ см}^3$, которые наливаются в полужакрытую, немного ограничивающую доступ воздуха маску или на несколько слоев марли, уже через $1\frac{1}{2}-1\frac{1}{2}$ минуты наступает наркоз, длящийся $3-4$ минуты.¹

При большой летучести вещества поступление в кровь идет так быстро, что нужная для наркоза концентрация, составляющая для теплокровного около $0,04\%$,² достигается быстро. Для угасания роговичного рефлекса достаточно такого же содержания во всей крови, как для хлороформа, т. е. $0,025\%$. Хлор-этил необыкновенно быстро выводится.³ Это объясняет, почему после короткого наркоза не бывает никаких последствий. При этом хлор-этил имеет то преимущество, что мало раздражает слизистые оболочки. Наркотизирующие дозы мало действуют на кровообращение, но зато они сильно действуют на дыхание, причем наступает сильнейшая одышка, а от высоких концентраций — остановка дыхания. Поэтому хлор-этил для больших операций непригоден.

Доведение наркоза до угасания рефлексов и расслабления мышц повидимому опаснее, чем глубокий хлороформный наркоз.⁴ Кроме того, доведенный до исчезания рефлексов наркоз ведет к явлениям раздражения центральной нервной системы, спазмам мышц и к диспное, легко переходящему в асфиксию.⁵ Последствие, вероятно, связано с разложением вещества в организме. Поэтому хлор-этил годится только для таких операций, которые требуют неглубокого наркоза.

Бром-этил (Bromäthyl — $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ этилбромид, Aether bromatus), бесцветная, легко подвижная жидкость с точкой кипения $38-39^{\circ}\text{C}$. Легко разлагается от света и воздуха.

Наркоз бромистым этилом имеет те же достоинства, что и хлор-этиловый, но теперь почти не применяется. Для длительных наркозов он совсем не годится вследствие угрожающего паралича дыхания. Анестезия быстро наступает; столь же быстро идет и пробуждение от наркоза. Долго держится только неприятный чесночный запах выдыхаемого воздуха. Вероятно с превращением или долгим пребыванием в организме бром-этила связано то, что хотя животные после него быстро оправляются, но затем, после более или менее длительного промежутка времени, заболевают и гибнут.⁶ То же наблюдали и на человеке.⁷ Еще более ядовиты бром-метил и иод-метил.⁸

Скорость, с которой оглушают анестезирующие вещества при достаточной плотности паров во вдыхаемом воздухе, как мы это видели, очень различна: всего медленнее наркоз наступает от эфира,

¹ Herzenknecht, Über Aethylchlorid und Äthylchloridnarkosen, Leipzig, 1904; Lotheisen, Arch. f. kl. Chir., 1899, Bd. 57.

² König, Arch. f. kl. Chirurgie, 1913, Bd. 99; Frey, Biochem. Ztschr., 1912, Bd. 40, S. 29.

³ Camus et Nicloux, Journ. de Physiol. et Path. gén., 1908., vol. 10, p. 76.

⁴ Kulenkampff, Beiträge z. Chir., 1911, Bd. 73, S. 384.

⁵ König, Arch. f. klin. Chir., 1913, Bd. 99.

⁶ Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1895, Bd. 36.

⁷ Jendritza, Therap. Monatsschr., 1892, Nr 6, S. 152, и Kochmann, Hefers Hdb. d. exp. Pharm., 1923, Bd. 1, S. 261.

⁸ Bachem, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1927, Bd. 122.

значительно быстрее хлороформа и всего скорее от хлор-этила и бром-этила. Ни молекулярный вес, ни точки кипения не отвечают такой последовательности:

	Молекуляр- ный вес	Точка кипения
Эфир	74,0	34,5
Хлороформ	119,4	62,0
Бром-этил	109,0	37,0
Хлор-этил	64,5	12,5

От чего же зависит различная скорость действия? Как позже будет показано, нужна довольно точная предельная молярная концентрация наркотического вещества в нервных клетках для того, чтобы их оглушить. Это достаточное насыщение нервных клеток достигается только путем уравнивания содержания анестезирующего вещества в клетках с содержанием его в питающей их крови, а это может произойти тем *быстрее*, чем лучше *кровоснабжение* соответствующих клеток и чем *больше* растворено анестезирующего вещества в циркулирующей крови и, следовательно, доступно для нервной клетки. С другой стороны, содержание в крови хлороформа (и других анестезирующих) тем *медленнее* выравнивается с содержанием его в воздухе легочных альвеол, т. е. кровь тем медленнее достигает своей наибольшей и потребной для общего наркоза степени насыщения, чем больше ее «поглощающий объем», т. е. ее *способность растворения* по отношению к соответствующему анестезирующему веществу, иначе говоря — чем больше последнего поглощается кровью из альвеолярного воздуха в секунду. Таким образом, чем больше поглощающий объем крови, тем более долгое вдыхание требуется, чтобы альвеолярный воздух пришел в *постоянно* выравненное соотношение с вдыхаемой наркотической смесью, с одной стороны, и с кровью — с другой. Следовательно, если кровь может захватить лишь *очень мало* анестезирующего вещества, то *нервным клеткам* нужно *много времени* для их насыщения наркотиком; если же, с другой стороны, кровь *вмещает много*, то ей *самой* нужно много времени для ее насыщения. В данном случае решающим является то, что нервные клетки по своей массе ничтожно малы по сравнению с циркулирующей кровью, так что скорость, с которой достигается желательное постоянное соотношение распределения хлороформа и др. анестезирующих между вдыхаемым воздухом и нервной тканью, почти полностью зависит от степени *растворимости* этого вещества в *большой массе крови*.

Хотя растворимость анестезирующих веществ в *крови* совсем не равна их растворимости в *воде*, но она изменяется в том же направлении, так что, грубо говоря, справедливо правило: чем менее растворим данный наркотик в воде, тем быстрее наступает выравнивание и будет

достигнуто
равновесия.
Следующая
крови и, по
Эфир
Хлороформ
Бром-этил
Хлор-этил
Этилен газ
Водород азота
Этилен
Этилен
Чем быст
наркотическо
тем менее опас
и указанно
в других усло
вышение дозы
со вдыхания
зой смеси. По
оглушающих
мент раство
котические га
шающее насы
инут. Это обт
наркозе этим
Важнейши
Закись аз
привели к от
в практику з
столетия.
1 С другой с
сава ли можно де
дами, как метан
Arch. f. exp. Path
Seylers Zeitschr.
Seylers Zeitschr.
P. T r e n d e l e
Это значит
концентрация эф
растворимости
так абсорпции.
См. об этом

достигнуто отвечающее данной газовой смеси конечное состояние равновесия. ¹

Следующая таблица дает коэффициенты растворимости в воде и крови и, по позднейшим данным, в оливковом масле. ²

	В воде при 90°	В воде при 30°	В крови при 37°	В масле при 37°
Эфир	31 ³	20	15	50
Хлороформ	5,9	4,2	10,3	265
Бром-этил	4	2,5	около 3	95
Хлор-этил	2,1	2,0	2,5	40
Ацетилен газ	—	0,84	0,73	1,8
Закись азота	—	0,5	0,52	1,4
Пропилен	—	0,2	—	2,4
Этилен	—	0,1	—	1,3

Чем быстрее наступает требуемое для наркоза распределение наркотического вещества между вдыхаемой смесью и клетками мозга, тем менее опасен хирургический наркоз. Так как при быстром наступлении указанного распределения излишним является трудно избегаемое в других условиях, всегда опасное и нередко быстро убивающее «превышение дозы» в начале наркоза, последний можно прямо начинать со вдыхания правильно составленной для длительного наркоза газовой смеси. Последними в вышепомещаемой таблице приведены четыре оглушающих истинных газа. Все они имеют еще более низкий коэффициент растворимости в воде (а следовательно и в крови). Эти наркотические газы быстро насыщают кровь, а поэтому при них оглушающее насыщение нервных клеток наступает уже через несколько минут. Это объясняет, почему, *ceteris paribus*, превышение дозы при наркозе этими газами не грозит никакой опасностью. ⁴

Важнейшим из них является:

Закись азота — N_2O , опьяняющие свойства которой впервые привели к открытию ингаляционной анестезии. Она была введена в практику значительно позднее — в шестидесятых годах прошлого столетия.

¹ С другой стороны, способность резорпции зависит от растворимости в воде; едва ли можно добиться наркоза почти совсем нерастворимыми в воде углеводородами, как метан CH_4 или пентан CH_{12} ; см. Fühner u. Teschendorff, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 93; K. H. Meyer u. H. Hopf, Hoppe-Seylers Zeitschr., 1923, Bd. 126.

² По сводкам у K. H. Meyer'a u. H. Gottlieb-Billroth, Hoppe-Seylers Zeitschr., Bd. 112; K. H. Meyer u. H. Hopf, ibid., 1923, Bd. 126; P. Trendelenburg, Narkose und Anästhesie, 1929, Bd. 2.

³ Это значит: в закрытой смеси воды и содержащего эфир воздуха при 20° С концентрация эфира в воде и воздухе распределяется в соотношении 31 : 1; эта величина отношения называется коэффициентом растворимости или короче — растворимостью газа в жидкости. Приведенная к 0°, она называется коэффициентом абсорпции.

⁴ См. об этом P. Trendelenburg, Narkose u. Anästhesie, 1929, Bd. 2.

N_2O — бесцветный газ, обладающий сладковатым запахом, тяжелее атмосферного воздуха, мало растворимый в воде. Он получается нагреванием азотнокислого аммония NH_4NO_3 , который при этом полностью распадается на $N_2O + 2H_2O$. Закись азота поступает в продажу в бомбах, под высоким давлением. По отношению к одноклеточным проявляет типическое воздействие наркотиков. Действует бактерицидно. Действие на различные клетки всегда зависит от парциального давления закиси азота. Для бактерий требуется давление в 30—50 атм.¹

Закись азота, как водород или азот, — газ, вдыхаемый без раздражающего действия. Хотя вне организма закись азота лучше поддерживает горение, чем атмосферный воздух, причем под воздействием высокой температуры она распадается на N_2 и O , в организме она неспособна отдавать кислород, и поэтому без примеси кислорода ее можно вдыхать только очень короткое время.

Что при наркозе закисью азота дело идет не только об удушении, видно уже из того, что ее действие не вызывает типичных судорог от удушения у теплокровных, — судорог, появляющихся при полном выключении кислорода в отсутствии наркотика в конце первой минуты.

Лучше всего можно показать наркотическое действие закиси азота на лягушке. В то время как в атмосфере водорода лягушки часами сохраняют рефлекторную возбудимость и подвижность, в чистой закиси азота они быстро становятся неподвижными, и действие чувствительных раздражений (смачивание укусовой кислотой) угасает. Если лягушку снова вынести на воздух, то рефлекторная возбудимость и подвижность возвращаются через несколько минут.

Если вдыхать закись азота, разведенную таким количеством кислорода, чтобы избежать удушения, то наблюдаются явления, которые L. Hermann, по опытам на самом себе, описывает следующим образом: «Отчетливо сладкий вкус газа, затем шум и грохот в ушах, зрительные впечатления делаются неясными, повышенное ощущение тепла и ощущение чрезвычайной легкости в членах, вероятно вследствие потери мышечного чувства». Чувствительность понижена, особенно к болевым ощущениям, меньше в отношении чувства осязания. «Мысли идут ненормально и скачками, обычно веселые, часто бывает громкий смех (отсюда «веселящий газ»), сознание никогда полностью не исчезает, никогда не наступает и полной анестезии. Если в это время прервать вдыхание газа, то очень быстро наступает совершенно нормальное состояние».²

При вдыхании закиси азота, разведенной кислородом, не наступает наркоза, потому что равное $\frac{4}{5}$ атм. парциальное давление закиси азота, в смеси с 21 объемным процентом O_2 , недостаточно для того, чтобы потребное количество слабо действующего наркотика поступило в кровь. Для полного наркоза нужно давление *целой* атмосферы закиси азота. Чтобы достичь такого давления, необходимо дать дышать *не разведенной* N_2O : тогда же через несколько вдохов вместе с легким удушением наступает потеря сознания, которую можно прекрасно использовать для *малых* хирургических операций, но именно только для малых. Для более длительного оглушения нужно подвести и кислород, а для того чтобы получить требуемое полное атмосферное

¹ Bart, Arch. f. Hygiene, 1922, Bd. 91.

² L. Hermann, Lehrb. d. exp. Toxikologie, Berlin 1874, S. 244.

явление зак
явлением. 1
большая ст
честве O_2 (21%)
иначе. 2 Если
ого удушаю
количество п

Этот наркоз
достаточно усил
таким образом
при тяжелых
В смысле ск
денном виде по
с неприятным за
дает сильный вз
образования вз
с кровью и тканя
растворимости а
жание его во вд
клеток. Поэтому
с 20—30% кисл
Как на затрудни
новый наркоз вы
мышц. 6

Этилен (Ае
так что полнь
несколько бол
он дает и без п
не считать огр
безвредным.

Пропилен (Р
потому что он, б
обычном давлени
чистым в более и

1 P. Bert
Gaz. méd. de Pari
кислорода (по L
2 Brown L
Ther., 1927, vol. 3
иается при близит
3 W. Kall
H. Schmidt,
подробная литер
4 Neu, Mün
5 Schönu.
6 Schönu.
7 Luckha
Finsterer, W
tes rendus Soc. B
vol. 82.
8 Velyien
Meier

давление закиси азота, нужно дать газовую смесь под повышенным давлением. ¹ Но тогда для глубокого наркоза N_2O нужна, повидимому, небольшая степень аноксемии, так как введение в нормальном количестве O_2 (21%) не дает развиваться наркозу, если он не будет поддержан иначе. ² Если хотят избежать результатов длительного, хотя и слабого удушающего воздействия, то целесообразно *добавлять* небольшое количество *паров эфира*. ³

Этот наркоз смесью закиси азота с кислородом можно для некоторых целей достаточно усилить предварительным применением морфина со скополамином и таким образом сделать веселящий газ применимым и для длительных наркозов при тяжелых операциях. ⁴

В смысле *скорости* оглушения с N_2O сходен *ацетилен*, продающийся в очищенном виде под названием «нарцилена» (Narcylen). Это — индифферентный газ с неприятным запахом, имеющий формулу $HC\equiv CH$. В смеси с кислородом легко дает сильный взрыв; избегать соединений медными трубками ввиду возможности образования взрывчатой ацетиленовой меди. Равновесие вдыхаемой смеси с кровью и тканями достигается в сущности ■ 6—8 минут. ⁵ Соответственно большей растворимости ацетилена ■ масле (липоидах) требуется меньшее объемное содержание его во вдыхаемом воздухе, чтобы достичь достаточной силы наркоза нервных клеток. Поэтому ацетилен можно применять при атмосферном давлении в смеси с 20—30% кислорода для длительного наркоза без нарушения обмена веществ. Как на затруднительное для хирурга обстоятельство указывают на то, что нарциленовый наркоз вызывает перемещение крови из внутренностей в область кожи ■ мышц. ⁶

Этилен (Aethylen) $CH_2=CH_2$, еще менее растворимый в воде газ, так что полный наркоз наступает еще *быстрее*. Наркотическая сила несколько больше, чем у закиси азота; в смеси с 8—10% кислорода он дает и без повышенного давления достаточно глубокий наркоз. Если не считать ограничения введения кислорода, средство представляется безвредным.

Пропилен (Propylen) $CH_2=CH-CH_3$ был бы еще более подходящим веществом, потому что он, благодаря своей большей силе действия, может применяться при обычном давлении с избыточно достаточным количеством O_2 ; но пока его не готовят чистым в более или менее большом количестве. ⁷

¹ P. Bert рекомендовал давление в 1,2 атмосферы и добавление 20% O_2 ; Gaz. méd. de Paris, 1878/1879; Edw. Andrews (уже в 1868 г.) — добавление 10% кислорода (по Leake, 1925).

² Brown Lucas a. V. E. Henderson, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1927, vol. 31; полный наркоз удается только, если количество O_2 ограничивается приблизительно 10% ■ кровь, таким образом, не вполне артериализована.

³ W. Kalliske, Schmerz, Narkose, Anästhesie, 1930, H. 10; см. также H. Schmidt, Hab.-Schr. Hamburg, 1928; Arch. f. kl. Chir., 1928, Bd. 151, подробная литература.

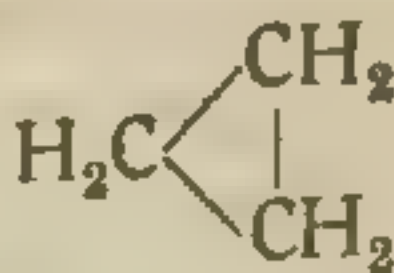
⁴ Neu, Münch. med. Woch., 1910, Nr 36; см. также Esch, Monatschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie, 1912, Bd. 36.

⁵ Schön u. Slivka, Hoppe-Seyl. Zeitschr., Bd. 131; F. Hildebrandt, Kl. Woch., 1926, Nr 38; он же (Действие нарцилена на кровообращение), Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 121.

⁶ Luckhardt a. Carter, Journ. Amer. Med. Assoc., 1923, vol. 80/81; Finsterer, Wien. kl. Woch., 1924; Bouckaert et Heymans, Comptes rendus Soc. Biol., 1924, vol. 91; Leake, Journ. Amer. Med. Assoc., 1924, vol. 82.

⁷ Velyien E. Henderson, Canad. Med. Assoc. Journ., 1927, vol. 17.

Изомерный пропилену, но кольцеобразно замкнутый триметилен или циклопропан (Cyclopropan)

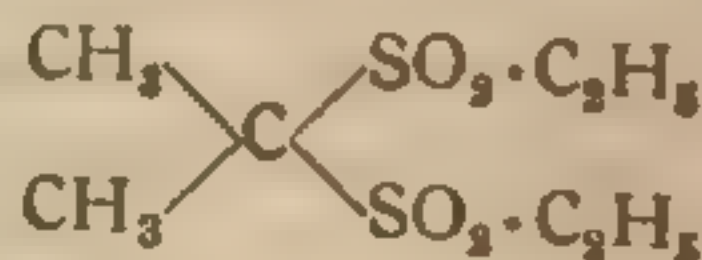


химически необыкновенно стойкий газ сладковатого запаха, действует наркотически уже при его содержании во вдыхаемом воздухе в 12—16% и не вызывает расстройства обмена. Но так же, как и пропилен, пока не готовится чистым в больших количествах.¹

Повидимому, для кратковременного наркоза можно рекомендовать новые анестезирующие: метиленхлорид (CH_2Cl_2), имеющийся в продаже в химически чистом виде под названием солестина (Solaesthin), и винилхлорид $\text{CH}_2 = \text{CHCl}$. Оба средства, несмотря на содержание хлора, не повреждают заметно ни сердца ни тканей. Солестин кипит при 41—42° С, винилхлорид при —18° С, следовательно при комнатной температуре он является газом.²

Мы разобрали только те вещества группы алкоголя, которые как анестезирующие или снотворные нашли более или менее распространенное применение. Однако число вообще действующих соединений этого рода гораздо больше, даже почти неограниченно. Небезнадежна попытка выяснить те соотношения, которые могут иметься между строением, свойствами и наркотической силой столь большого ряда веществ: индифферентных газов, углеводородов, алкоголей, альдегидов, кетонов, сульфонов, амидов кислот, сложных эфиров и т. д., которые по большинству своих свойств отличаются друг от друга. В самом деле, выяснился ряд закономерностей, основываясь на которых, возможно, между прочим, при поисках новых действующих соединений делать удачные выводы по аналогии.³

В общем, соединения алкильных групп с третично- или четверично-связанными атомами углерода сильнее действуют, чем аналогичные соединения, содержащие углерод, связанный только с одним или двумя другими углеродными атомами. Поэтому первичные спирты действуют менее наркотически, чем вторичные, а вторичные — меньше, чем третичные.⁴ В общем, справедливо правило, что связанные с С этиловые группы придают соединениям более сильные наркотические свойства, чем метиловые, находящиеся на том же месте. Так, например, этиловый спирт более сильный наркотик, чем метиловый. В ряду третичных спиртов триметилкарбинол действует снотворно на кролика только в дозе в 4,0 г, диметилэтилкарбинол (амиленгидрат) — в дозе 2,0 г; триэтилкарбинол еще сильнее — в дозе 1,0 г. Подобная же зависимость силы наркоза от числа содержащихся в молекуле этиловых групп была найдена в ряду сульфонов.⁵ Сульфонал, содержащий этиловые группы при сульфоном остатке,



¹ V. E. Henderson a. Lucas, Anästhesia a. Analgesia (U. S. A.), 1930, Janv./Fevr.

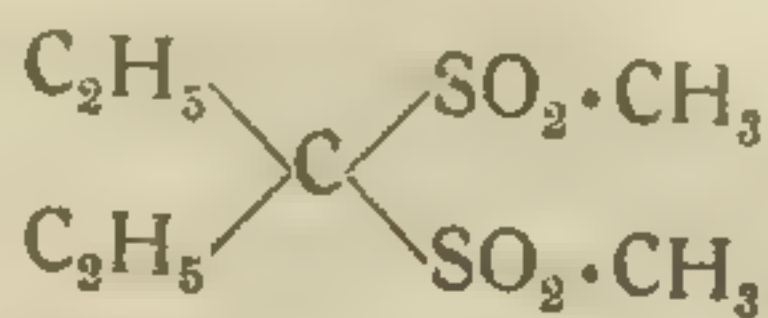
² E. Gross u. O. Schaumann, Medizin u. Chemie, II, Leverkusen 1934.

³ Подробная сводка у S. Fränkel'я, Arzneimittelsynthese (Синтез лекарственных веществ), Berlin 1921; A. Oswald, Chem. u. pharm. Wirkungen (Химическое строение и фармакологическое действие), Berlin 1924; H. Winterstein, Die Narkose (Наркоз), Berlin 1926.

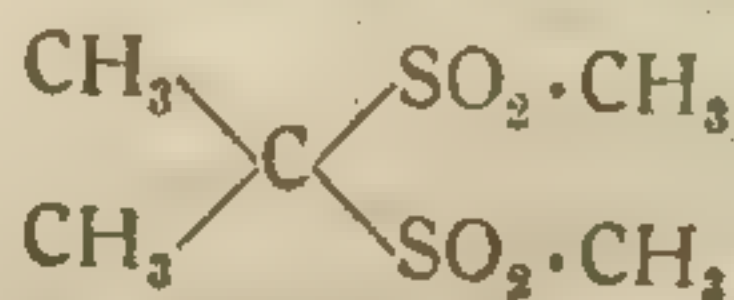
⁴ v. Mering u. Schneegans, Therap. Monatsh., 1892, S. 327.

⁵ Baumann u. Kast, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1899, Bd. 14, S. 52; Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 53, S. 90.

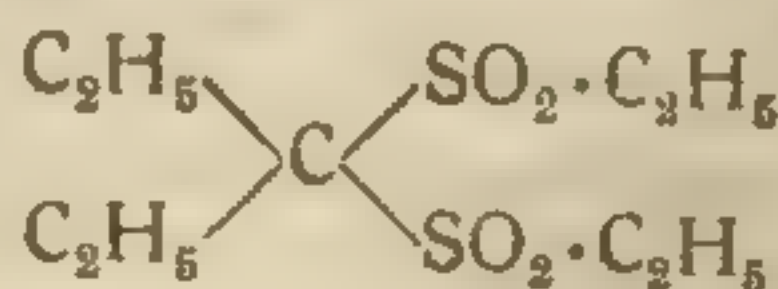
действует поэтому приблизительно с такой же силой, как диметил-сульфон-диэтил-метан:



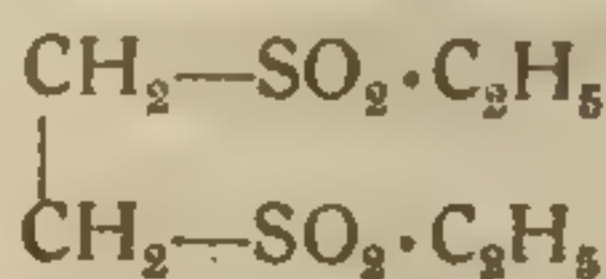
Аналогичное соединение, содержащее только метильные группы, диметил-сульфондиметилметан:



недействителен, а аналогичное соединение с тремя этиловыми группами — трионал — действует сильнее сульфонала; соединение же с четырьмя этиловыми группами — диэтилсульфондиэтилметан, тетронал,



может быть и еще сильнее. Эта зависимость силы действия от числа этиловых групп справедлива, однако, только при определенном строении молекулы. Уже в тех дисульфонах, где отдельные сульфоновые группы связаны с разными атомами углерода, как в этилендиэтилсульфоне:



этиловые группы оказываются недействительными. Следовательно указанное правило имеет только строго условное, узко ограниченное значение.

Далее, введение атома галоида повышает наркотическую силу действия самих по себе деятельных молекул. Так, наркотическое действие простейшего углеводорода — метана — сомнительно; с возрастающей заменой водородов хлором действие усиливается. Хлороформ CHCl_3 действует сильнее хлористого метила — CH_3Cl и дихлорметана CH_2Cl_2 . Но введение атомов хлора влечет за собой и усиление токсического побочного действия на сердце и сосудистые центры, на что мы уже указывали при сравнении эфира с хлороформом и при сравнении хлоралгидрата с его не содержащими хлора суррогатами и алкоголем. Вообще, из изучения этих соотношений выясняется, что вступление атомов хлора не только может изменить степень наркотического действия, но также и самый характер действия.¹ Например вступление еще одного атома хлора — хлороформ делает тетрачлорметан CCl_4 судорожным ядом.²

Усиление действия введением галоида можно доказать и при замещении бромом.³ Наоборот, наркотическое действие трихлоруксусной кислоты, в противоположность соответствующему альдегиду — хлоралу, равно нулю; это может служить примером правила, что сильные кислоты не действуют наркотически.

Изучение соотношений между химическим строением и действием веществ группы алкоголя привело поэтому к выводу, что вхождение определенных атомов и групп атомов в определенно действующие комплексы имеет результатом усиление или ослабление действия. Однако не имеется объяснения, почему это происходит: твердо установлено, что атомные группы, например этиловые, действуют не как

¹ Kionka, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap., 1901, vol. 7, p. 476.

² v. Ley, Inaug.-Diss., Strassburg 1889.

³ Fuchs u. Schultze, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 25; v. d. Eeckhout, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 338.

таковые, потому что наркотически деятельные соединения действуют не после своего разложения, а как целая молекула.¹ Если же все число этиловых групп в молекуле при некоторых условиях определяет силу действия, то эту зависимость нужно понимать только так, что вхождение этиловых групп, галоидов и т. д. изменяет те химические или физические свойства всей молекулы, от которых зависит наркоз.²

* Исследования Н. В. Лазарева и Брусиловской о зависимости действия летучих наркотиков от их химического строения с определением коэффициентов их растворимости в воде и содержания их в крови лягушек и кроликов привели авторов к следующим заключениям.

1) Правило Р и ч а р д с о н а применимо для углеводородов ряда метана. Одно увеличение молекулярного веса (без изменения симметрии молекулы) ведет к усилению наркотического действия; 2) сила наркотического действия увеличивается с увеличением числа атомов углерода и в ряде ароматических углеводородов; 3) разветвление цепи приводит к понижению наркотического действия гомологов метана; 4) кратные связи не повышают, а понижают силу наркотического действия углеводородов; 5) замыкание кольца углеродных атомов также ведет не к повышению, а к понижению силы наркотического действия; 6) бензол обладает не большим, а меньшим наркотическим действием, чем циклогексан; 7) в результате введения хлора в молекулу предельного углеводорода сила наркотического действия оказалась ослабленной, если сравнить весовые концентрации веществ, и несколько увеличенной при сопоставлении концентраций, выраженных в молях. Это увеличение, повидимому, связано с возрастанием молекулярного веса. При этом увеличение молекулярного веса за счет активных радикалов гораздо сильнее повышает наркотическое действие, чем увеличение молекулярного веса введением хлора (Н. В. Лазарев и А. М. Брусиловская, Доклад на XV Международном физиологическом конгрессе, 1935, тезисы, стр. 235). *

ТЕОРИЯ НАРКОЗА³

Ответ на вопрос, каковы обуславливающие наркоз свойства и почему они таковы — представляет собой теорию наркоза.

Основой этой теории являются экспериментально, планомерно

¹ Поучительный пример этого представляют, между прочим, галоидные продукты замещения изовалерианилмочевины. На холоднокровных хлор-бром, а также и иод-замещенные соединения действуют гораздо сильнее, чем соединение, не содержащее галоидов. Но так как только хлорированное и бромированное вещество содержит галоид в достаточно прочном соединении, а иодное производное разлагается при температуре теплокровных и быстро отщепляет иод, то последнее соединение влияет на теплокровных иначе, чем первые два: оно при более высокой температуре тела действует не сильнее, чем несодержащее галоидов исходное вещество (v. E s c k h o u t, — см. выше). Следовательно галоид в молекуле усиливает действие только до тех пор, пока он может изменять свойства всего атомокомплекса.

² Hans H. Meyer, Zur Theorie d. Alkoholnarkose (К теории алкогольного наркоза), Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 42; Overton, Studien über die Narkose (Этюды о наркозе), Jena 1901.

³ Ср. Н. Н. Meyer, Zur Theorie d. Alkoholnarkose, 1927; исчерпывающий разбор с подробным указателем литературы в работе Winterstein'a, Die Narkose, Berlin 1926; короткий критический разбор у V. E. Henderson'a (Toronto), The Present Status etc. (Современное состояние и т. д.), Physiolog. Reviews, 1930, vol. X, U. S. A. См. также классические Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie Claude Bernard'a (Лекции об анестезирующих средствах и асфиксии), 1875.

...ые сведения
...ующим по
1) Все химич
...и жирог
...на живую
...яся.
2) Действие
...эти
...клет
...клетках.
3) Относитель
...от их
...другой сторон
...к воде,
...расп

Из этих поло
...раствори
При всякой
...однако
...тем, что
...а именн
...реакци
...внешних про
...жизнь. При эт
...фототаксис, у вы
...тропизмы, у т
...лексов; такое
...убивая² клетки.
...тропная раздра
...действие фермент
...во много раз бол
...совое действие,
...устроенные сост
...тельного началь
...смотря по их со
...уменьшение или
...здесь понятие на
...шее значение и
...этой рефлектор
...создания элект
...быть дана лиш
...ского («эстетиче
...и этим нужно
...телей.³

¹ Hans H. Meyer, 1899, Pharm., 1899.

² Cum gran

³ Движени

1930, Bd. 226.

⁴ См. тако

стр. 196 относ

⁵ См. Ве

⁶ Такое

kose», соответ

добытые сведения,¹ результаты и выводы из которых можно свести к следующим положениям.

1) Все химически почти индифферентные вещества, растворимые в жиру и жироподобных веществах, должны наркотически действовать на живую протоплазму, поскольку они могут в ней распределяться.

2) Действие проявится раньше и сильнее всего в тех клетках, в которых эти жироподобные вещества являются особенно важными носителями клеточной функции, значит, в первую очередь — в нервных клетках.

3) Относительная сила действия таких наркотиков зависит, с одной стороны, от их физического сродства к жироподобным веществам, с другой стороны — к другим составным частям организма, главным образом к воде, а тем самым сила действия зависит от величины коэффициента распределения их в смеси воды и жироподобных веществ.

Из этих положений следует, что главным условием наркотического действия является растворимость в жирах.

При всякой сравнительной оценке силы наркотического действия нужно учитывать, однако, следующее: относящиеся сюда наркотические вещества отличаются тем, что все они одинаково тормозят жизнедеятельность всякого живого вещества, а именно — так, что при только что достаточном отравлении наступает обратимая реакция, выражающаяся лишь во временном прекращении рефлекторных внешних проявлений жизни, т. е. обратимо прекращается экзотропная раздражимость. При этом у бактерий, например, исчезает хемотаксис, у водорослей — фототаксис, у высших растений и низших животных — реакция на прикосновение и тропизмы, у metazoa — гальванотаксис и почти все остальные проявления рефлексов; такое оглушение может поддерживаться почти произвольно долго, не убивая² клетки. Наоборот, автоматическая внутренняя жизнь клеток, их эндотропная раздражимость, собственные движения,³ движение плазмы, дыхание, действие ферментов, обмен, рост и т. д. тормозятся или останавливаются только во много раз большими концентрациями яда. Это, так сказать, более грубое массовое действие, это настоящий общий наркоз, захватывающий и совсем иначе устроенные составные части клетки. Этим он существенно отличается от избирательного начального действия, вызывая смерть клеток с различной скоростью, смотря по их состоянию и строению.⁴ Только первая степень паралича, обратимое уменьшение или исчезание экзотропной раздражимости, подходит под разбираемое здесь понятие наркоза, и кажется достоверным, что в живых клетках имеют решающее значение их липоидные образования как носители или как важный фактор этой рефлекторной раздражимости. Эти образования существенно важны для создания электродвигательно действующих жидкостных⁵ цепей. Здесь может быть дана лишь сравнительная оценка степени этого в узком смысле наркотического («эстетического») паралича; может быть, это условие не всегда соблюдалось, и этим нужно объяснить некоторые несогласия в данных различных наблюдателей.⁶

¹ Hans H. Meyer, Zur Theorie der Alkohalnarkose, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 42.

² Cum grano salis! Высшие животные, конечно, умирают, когда угасает дыхательный рефлекс.

³ Движение ресничек: R. Höber u. G. Orzechowski, Pflüg. Arch., 1930, Bd. 226.

⁴ См. также V. E. Henderson, Physiol. Rev., 1930, vol. X; см. также стр. 196 относительно опытов Collet.

⁵ См. Beutner, Anästhesia a. Analgesia, 1929.

⁶ Такое же различие у Claude Bernard'a между «Anästhesie» и «Narkose»; соответствующие данные и у V. E. Henderson a. Lucas, Journ.

Уже v. Vibra u. Harless¹ в 1847 г., вскоре после открытия действия эфира и хлороформа, объясняли наркоз способностью этих веществ растворять жир. Основываясь на количественных определениях содержания жира в мозгу и печени нормальных и наркотизированных животных, эти авторы считали, что анестезирующие вещества извлекают из мозга «жир нервов» и уносят его. Такое обеднение мозга жиром и является причиной наркоза, который, однако, кроме того, вызывается еще и тем, что «проникающим в нервные трубки эфиром жир приводится в другие соотношения с белком и водой, с которыми он связан в нормальном состоянии».

Вряд ли, однако, может идти речь об извлечении жироподобных составных частей из нервных клеток: с этим не согласуется характерное восстановление функции после прекращения наркоза.

Негманн² изучал гемолитическое действие эфира и хлороформа и т. п. и объяснял его способностью наркотиков растворять лецитин в эритроцитах. Он проводит параллель между этим процессом и наркозом богатой лецитином центральной нервной системы.

В упомянутых гипотезах содержится зерно истины, заключающееся в том, что они наркотическое действие веществ выводят из их общего свойства — способности растворяться в жирах и растворять последние. Так как все живые растительные и животные клетки пропитаны водой, то вещество, которое должно проникнуть в клетку, должно быть *растворимо в воде*. Совершенно нерастворимые в воде вещества, как нерасщепленный жир или парафин, не проникают в протоплазму клетки.

То же справедливо и для растительных клеток: *Penicillium glaucum* не может ни расти, ни быть отравленным в питательном растворе, содержащем в качестве единственного органического вещества совершенно нерастворимое индифферентное тело (например парафин). Если тело растворимо в воде и жире, то оно может действовать на рост в зависимости от концентрации, усиливая его или отравляя, если же оно совершенно нерастворимо в воде — оно не ядовито.³

Способность растворения в жирах и *липоидах*, т. е. жироподобных веществах,⁴ при одновременно достаточной растворимости в воде, непременно должна иметь, вообще, решающее значение для *восприятия* наркотиков частями клеток, содержащими липоиды, так же, как почти избирательное захватывание «окрашивающих жир красок» богатой липоидами нервной системой, известное из учения Эрлиха о распределении красок. Но для *количественного распределения* такого вещества в теле решающее значение имеет *отношение* обоих

of Pharm. a. exp. Ther. 1932, vol. 44.

¹ V. Vibra u. Harless, Die Wirkung des Schwefeläthers etc. (Действие серного эфира и etc.), Erlangen 1847.

² Hermann: Arch. f. Anatomie u. Physiologie, 1866; Pohl отрицает параллелизм: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1891, Bd. 28.

³ Böeseken u. Watermann (Delft), Kon. Akad. von Wetensc. te Amsterdam, 27/I 1912.

⁴ Название «липоид» применено Kletzinski (Biochemie, Wien 1857) для слабо омыляющихся, растворимых в кипящем спирту и эфире экстрактивных веществ клетки. Overton вновь применил это удачное выражение почти в том же смысле. О химии различных липоидов см. Ivar Bang, Ergebnisse d. Physiol., VI, Wiesbaden 1907.

коэффициентов растворимости — в жире и в воде, т. е. коэффициент распределения:

$$\frac{\text{растворимость в липоидах}}{\text{растворимость в воде.}}$$

Таким образом водные и липоидные составные части организма и клеток вступают в борьбу за химически индифферентное, в обеих фазах растворимое вещество по известному закону распределения, притягивая к себе это вещество и связывая его.

Если поэтому наркотическое действие индифферентных веществ на животный организм обуславливается их отношением к липоидам клеток, и особенно нервных, то оно должно оказаться зависимым от коэффициента распределения. Это предварительное соображение справедливо для случая распределения наркотика *только* между двумя фазами — водной и липоидной. Но если наркотическое вещество попадает в организм путем продолжительного вдыхания воздуха, содержащего это вещество, то его конечная концентрация в клеточных липоидах уже не определяется *только* *посредствующей* водной фазой и временно растворенным в ней количеством вещества, но, в конце концов, только соотношением растворимости вещества во вдыхаемом воздухе с растворимостью в липоидах тела. Это не что иное, как зависящая от температуры *растворимость газообразного вещества в одном липоиде, его коэффициент растворимости.*

Что анестезирующие вещества при распределении их в организме переходят по преимуществу в те клетки и накапливаются в тех органах, в составе которых преобладают липоиды, видно из следующих фактов. Во-первых, было доказано,¹ что в эритроцитах содержится больше хлороформа, чем в сыворотке, потому что он удерживается там растворимыми в эфире составными частями эритроцитов (лецитин и холестерин). Такое же неравномерное распределение между шариками и плазмой обнаруживают и эфир, хлоралгидрат и ацетон.² Тому же закону распределения подчиняется и распределение между отдельными органами. Мы приводим здесь в виде таблицы исследования Nicloux³ о распределении хлороформа.

Из таблицы видно, что некоторые части нервной системы, а также хорошо снабженные кровью отложения жира, богаче хлороформом, чем другие органы. Это относится и к другим индифферентным наркотикам.⁴

Таким образом с нервной системой особенно конкурирует жировая ткань. В самом деле, оказалось,⁵ что на исхудавших животных некоторые введенные внутрь наркотики действуют сильнее и что мозг голодающих животных связывает

¹ Pohl — см. раньше.

² Frantz, Inaug.-Diss., Würzburg 1895; Архангельский (Archangel'sky), Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1901, Bd. 46.

³ Nicloux, Les Anesthésiques généraux, Paris 1908.

⁴ P. Gensler (Zürich), Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1916, Bd. 79, S. 42.

⁵ Mansfeld, Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1905, vol. 15; 1907, vol. 17.

Распределение хлороформа при наркозе собак (по Nicloux)

	Опыт I Длительность наркоза 30 ми- нут. Процент	Опыт II Длительность наркоза 30 ми- нут. Процент	Опыт III Длительность наркоза 84 ми- нуты. Процент	Опыт IV Длительность наркоза 80 ми- нут. Процент
Артериальная кровь	—	0,070	0,064	—
Венозная кровь	0,052	—	—	0,049
Большой мозг	0,059	0,055	0,054	0,046
Продолговатый мозг	—	0,085	0,079	0,075
Спинной мозг	—	0,083	0,080	—
Печень	0,047	0,050	0,052	0,048
Почка	0,046	0,046	0,046	0,039
Селезенка	0,033	0,038	0,031	0,031
Сердце	—	0,041	0,039	0,039
Мышца	0,015	0,021	0,024	—
Жир: а) подкожный	0,049	—	0,037	0,026
б) сальник	—	—	0,068	0,068
в) околопочечный	—	—	0,132	0,087

почти вдвое большую часть принятого хлоралгидрата, чем мозг хорошо упитанных животных, у которых жировая ткань захватывает часть наркотика. Связывание яда как этой, так и другими нечувствительными к яду тканями, например печенью, ничем, однако, не проявляется: наркоз печеночных клеток или красных кровяных шариков не обнаруживается немедленно изменением функции, и острое повреждение этих менее чувствительных к яду клеток очевидно наступает только при такой концентрации яда, которая уже действует смертельно через нервную систему.

Наоборот, нужно ожидать, что одновременно имеющиеся в желудочном содержимом жиры будут удерживать наркотики и замедлять их всасывание. Действительно, паральдегид, амиленигидрат и этиловый спирт, введенные в желудок кошки вместе с жирами, проявляют меньшее наркотическое действие, чем если они введены без жиров.¹

По закону распределения, при данном количестве введенного наркотического вещества должно установиться соотношение концентраций в водной и липоидной фазе тела, соответствующее специфическому коэффициенту распределения данного вещества: это, между прочим, значит, что от данного содержания наркотического вещества в крови и лимфе всегда будет зависеть и его содержание в липоидах (т. е. в нервной системе). Если вследствие выведения легкими или почками или же разрушения — содержание наркотика в крови падает, то, вследствие обратного поступления наркотических веществ из липоидов в кровь, — их содержание в липоидах уменьшается совершенно таким же образом, как жир, содержащий алкоголь, освобождается от него промыванием не содержащей алкоголя водой. В основном, следовательно, процесс совершенно обратим, как это и доказывает непосредственный опыт с наступлением и прекращением наркоза.

¹ S a l z m a n n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 70, S. 233. Питье масла — народное средство от опьянения в Черногории и Албании: H. v. S c h r ö t t e r, Wien. med. Woch., 1913. Инъекция лецитина как лечебное средство против тяжелого наркоза бензолом: N i c k, Kl. Woch., 1922, Nr. 2.

Из предыду-
сбирательное
ности их в ли-
Если здесь г-
ществам, то эти
ли связывании
При этом для п-
лично, имеется л-
т. е. молекулярн-
«адсорпция», т. е.
коллоидное рас-
Если сам «р-
ную массу, как п-
ти молекулярны-
энергии раство-
частиц. Воспри-
в зависимости о-
ния растворени-
Так как нигде н-
образуют гомог-
фильными колл-
бировать прони-
своими пограни-

Исходя и-
поидах, впо-
быстрее под-
тканей, соде-
однако, нео-
личные и с-
стью» и ра-
сложные эф-
кислота, за-
в своей осно-
и почему д-
воды, моче-
образом. Е-
непосредств-
физическим
идов, то д-
чений, но и-
и наркозом

¹ G e o r-
ции в раство-
безразлично,
лярно», а ти-
loide, 1912).
В ос-
действие ад-
соединений
характер ра-
поверхности
можем вдав-
з* Обыч-

Из предыдущего вытекает, что распределение наркотиков и их избирательное накопление в нервной системе основано на растворимости их в липоидах.

Если здесь говорится о растворяющем сродстве жиров к растворимым в них веществам, то этим только указывается, что дело идет не о «химическом» сродстве или связывании, а о «механическом сродстве» (по выражению Н o f m e i s t e r'a). При этом для понимания и анализа наступающего действия совершенно безразлично, имеется ли гомогенный в физическом смысле, оптически пустой раствор, т. е. молекулярное распределение растворенного вещества в растворителе, или же «адсорпция», т. е. корпускулярное, более или менее дисперсное, иными словами — коллоидное распределение, или и то и другое вместе («сорпция»).¹

Если сам «растворитель» представляет собой не гомогенную, чисто молекулярную массу, как вода, алкоголь и т. д., а гетерогенную смесь молекулярных и мультимолекулярных «ультрамикроскопических» частиц, то, кроме и, конечно, раньше энергии растворения, действует адсорпционная поверхностная энергия дисперсных частиц. Воспринимаемое вещество сначала адсорбируется частицами, а потом, в зависимости от степени его дисперсности и взаимного специфического напряжения растворения (способности к растворению *), более или менее «растворяется». Так как нигде в организме, если не считать чистых отложений жира, липоиды не образуют гомогенной массы, простой фазы, а тесно смешаны с остальными гидрофильными коллоидами тела в виде коллоидного распределения, они должны адсорбировать проникающие к ним растворимые в липоидах вещества прежде всего своими пограничными поверхностями, а затем растворять их в своей массе.²

Исходя из особенно выраженной растворимости наркотиков в липоидах, вполне понятно, почему именно нервные клетки раньше и быстрее подвергаются воздействию этих ядов, чем клетки других тканей, содержащие менее важные для жизни липоиды. Остается, однако, необъяснимым, почему все эти химически совершенно различные и сходные между собой только своей «химической инертностью» и растворимостью в липоидах вещества — алкоголи, эфир, сложные эфиры, альдегиды, амиды кислот, сульфоны, а также углекислота, закись азота, — оказывают на нервные клетки одинаковое в своей основе действие, вызывая обратимый паралич, т. е. наркоз, и почему другие, тоже проникающие в клетки вещества, как углеводы, мочевины, пептоны, соли и т. д.,^{3*} не действуют подобным же образом. Если наркоз не только обусловлен, но в своей сущности непосредственно вызывается и определяется липоидофилией, т. е. физическим взаимодействием с наркотическим ядом клеточных липоидов, то должна существовать не только действующая без исключений, но и количественно определяемая связь между липоидофилией и наркозом. И то и другое в общих чертах наблюдается.

¹ G e o r g i e w i c z, Studien über Adsorption in Lösungen (Этюды об адсорпции в растворах), Monatsh. f. Chemie, 1912 и 1913, 33 и 34. Фармакологически безразлично, например, что камфора растворена в камфоре или масле «молекулярно», а тимол «коллоидально» (см. L o e w e, Zeitschr. f. Chem. u. Ind. der Kolloide, 1912).

² В особенности S. L o e w e (Bioch. Zeitschr., 1912, Bd. 42) указывал на действие адсорпции, но если L o e w e объясняет связывание липоидофильных соединений исключительно адсорпцией, то это, очевидно, ошибка: различный характер распределения при разных температурах определяется не законами поверхностной энергии, а зависит от энергии растворения (см. дальше). Мы не можем вдаваться здесь в критику опытов и выводов L o e w e.

^{3*} Обычно принимают, что соли, как электролиты, не растворяются в липоидах.

1. Совпадение липоидофилии и наркотического действия фактически наблюдалось у всех исследованных до сих пор веществ и при этом тем яснее и несомненнее, чем индифферентнее, химически более инертны исследованные вещества.¹ Там, где участвует и химическое взаимодействие, частичное наркотическое влияние может быть скрыто (фенолы, кетоны, синильная кислота и т. д.). Наоборот, все наркотики теряют свое наркотическое действие, если они в результате химической пере- или надстройки становятся нерастворимыми в липоидах. Один пример из многих: липоидофильные амиды кислот (ацетамид, бензамид и др.) действуют наркотически; образующиеся из них с присоединением воды аммиачные соли теряют это свойство. Точно так же близко стоящие к наркотикам ароматические антисептики, как, например, фенол, теряют свою силу, когда введением остатка кислоты отнимается их способность растворяться в жирах. Факт такого обезвреживания наблюдался уже в 1871 г. Salkowski,² а в 1892 г. Ненцким и Бутми,³ но причина его — потеря растворимости в жирах — была правильно распознана только Р. Ehrlich'ом.⁴

2. Количественное соотношение, одновременное возрастание и уменьшение наркотической силы вместе со степенью липоидофилии, т. е. вместе с соответствующим «коэффициентом распределения», достоверно установлено в результате всех относящихся сюда наблюдений. Конечно, невыполнимо действительное определение коэффициента распределения между липоидами мозга и кровяной плазмой, который, по теории, управляет силой наркотического действия. Поэтому пришлось удовольствоваться приближенным выражением растворимости наркотиков, с одной стороны, — в жироподобных веществах нервной ткани, а с другой — в водной среде. За такое приближенное выражение можно принять коэффициент распределения между маслом и водой.⁵ Этот коэффициент распределения⁶ у очень большого количества индифферентных соединений, обладающих основным наркотическим характером, сравнивали с силой их действия. Силу действия выражали наименьшей молярной концентрацией, достаточной для

¹ Но есть исключения: например петролейный эфир вызывает у собак (но не у рыб), наряду с типическим наркозом, клонические и тонические судороги (см. Sollmann, Amer. Journ. Med. Science, Sept. 1904); дрожание и судороги у мышей и крыс: см. Fühner, Wirkung von Benzol, Pentan, Hexan, Heptan, Octan (Действие бензола, пентана, гексана, гептана, октана), Bioch. Zeitschr., 1921, 115); у человека наблюдается только чистый наркоз (См. E. Rosenthal, Zbl. f. inn. Med., 1894, Nr. 13; Joseph, Diss., Leipzig 1896).

² Salkowski, Pflüg. Arch., 1871, Bd. IV.

³ Nencki u. Boutmy, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1892, Bd. 30.

⁴ P. Ehrlich, Ther. Monatsh., März 1887.

⁵ Не между маслом и сывороткой (плазмой), как ошибочно указывалось, потому что в исследуемой системе: водный раствор яда — плазма — клеточные липиды у плавающего животного, для окончательного выравнивания, совсем не нужно учитывать включенную посредине плазму.

⁶ Hans H. Mayer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 42; Overton, см. выше; см. также Mannich, Rosemund, Therap. Monatsh., 1909, Nr. 12, и др.

Коэффициент
наркоза ма
или рыбок.
точно поро
этом устан
с определе
животными
стики впол
сохраняетс
в 1% раство
Сравнен
ствия веще
ная концент
циента рас
личением о
следующих

Триона
Тетрон
Сульф
Бромал
Хлорал
Этил-у
Алког

Если из
менив его
галоида), т
ний, вместе
Особенно
циентом р
различных
от особых с
пературы у
направленн
ствия.

На табл
щие пороги
30° С. У тре
стает при
при более
Этому пов
жире отве
головастик

1 Hans H.

наркоза маленьких плавающих в водных растворах головастика или рыбок. При такой постановке опыта удастся определить довольно точно *пороговые величины* для наступления наркоза, потому что при этом устанавливается постоянное состояние равновесия между средой с определенным содержанием яда и плавающими в ней подопытными животными. В растворе 1½% этилового спирта, например, головастики вполне наркотизированы уже через 2—3 минуты, и наркоз сохраняется часами, но даже после пребывания в течение целого дня в 1% растворе полного наркоза не наступает.

Сравнение *коэффициентов распределения* с наркотической *силой действия* веществ показывает, что достаточная для наркоза молекулярная концентрация почти правильно уменьшается с возрастанием коэффициента распределения. Сила действия значительно повышается с увеличением относительной растворимости в жирах, как это видно из следующих примеров:

	Коэффициент распределения масло вода	Действительная молекулярная кон- центрация солей в 1 л
Трионал	4,4	0,0013
Тетронал	4,0	0,0018
Сульфонал	1,1	0,006
Бромалгидрат	0,7	0,002
Хлоралгидрат	0,22	0,025
Этил-уретан	0,14	0,025
Алкоголь	0,03	0,5

Если изменить растворимость в жирах какого-либо вещества, изменив его химическое строение (например введением алкила или галоида), то, как следует из всех относящихся к этому исследований, вместе с коэффициентом распределения меняется и сила действия. Особенно поучительна эта обязательная зависимость между коэффициентом распределения и силой наркоза при обратимом действии *различных температур*¹ на одно и то же соединение. В зависимости от особых свойств растворимости, у некоторых веществ повышение температуры увеличивает коэффициент, а у других уменьшает; и в том же направлении повышается или падает наркотическая сила их действия.

На таблице (стр. 188) приведены для шести тел соответствующие *пороговые величины* наркоза и цифры распределения при 3° и при 30° С. У трех исследованных веществ коэффициент распределения возрастает при нагревании от 3 до 30°; у трех других веществ, наоборот, при более высокой температуре коэффициент распределения падает. Этому повышению и понижению относительной растворимости в жире отвечает и наркотическая сила вещества, так что, например, головастики определенным раствором хлоралгидрата как раз оглу-

¹ Hans H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1901, Bd. 46.

шаются при 30°, но они опять просыпаются при охлаждении раствора, чтобы при новом подогревании снова впасть в наркотическое состояние.¹

Соединения	Пороговая величина наркотического действия Действующее разведение нормального раствора		Коэффициент распределения масло вода	
	при 3° С	при 30° С	при 3° С	при 30° С
Салициламид	1 : 1300	1 : 600	2,23	1,40
Бензамид	1 : 500	1 : 200	0,67	0,43
Монацетин	1 : 90	1 : 70	0,093	0,066
Этиловый спирт	1 : 3	1 : 7	0,024	0,046
Хлоралгидрат	1 : 50	1 : 250	0,053	0,236
Ацетон	1 : 3	1 : 7	0,140	0,195

Произведенные с этой же точки зрения при очень точной методике исследования *паро- и газообразных веществ*,² т. е. сравнительное измерение их силы действия и коэффициента растворимости в липоидах, показали еще более тесную пропорциональную связь обеих указанных величин, как это видно из таблицы на стр. 189.

Из действующей наркотической концентрации *C* и коэффициента растворимости *L* можно вычислить и молярную концентрацию — C_{Lip} — наркотика в нервном липоиде.³ Расчет приводит, как видно

¹ U n g e r подтвердил приведенные наблюдения на головастиках, но у рыб (*Leuciscus viridis*) и на нервно-мышечном препарате лягушки он нашел отклоняющиеся результаты. Он заключает из этого, что на увеличение или исчезание (уменьшение) силы наркоза при меняющейся температуре, кроме изменяющегося коэффициента распределения, влияет и различное воздействие температуры непосредственно на обмен (Bioch. Zeitschr., 1918, Bd. 89, S. 238). Это, конечно, верно, раз известно, что как охлаждение, так и нагревание в различных степенях, смотря по виду животного и его нервному аппарату, то повышают, то понижают возбудимость, т. е. могут или благоприятствовать наркозу или тормозить его. Впрочем Н. M o r a l (Pflüg. Arch., 1918, Bd. 171) точно подтвердил на нервно-мышечном препарате лягушки показанную Н. Н. M e y e r'ом закономерность, также и M. E. C o l l e t (Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 1923, vol. 20, Nr. 5) при приращении соответственно разведенных растворов хлоралгидрата, бензамида и салициламида на низших животных и личинках; см., в противоположность этому, отклоняющиеся данные и толкование у R. B i e r i c h'a и R. H ö b e r'a, Pflüg. Arch., 1919, Bd. 174, и Phys. Chem. d. Zelle, 5 Aufl., 1924, S. 560); G e s s n e r и S c h l e n k e r t, Zeitschr. f. die ges. exp. Med., 1930, Bd. 73 — опыты с неодоормом (Neodorm): с повышающейся температурой повышается коэффициент распределения и сила действия (т. е. более быстрое наступление, большая длительность наркоза).

² Kurt H. M e y e r, H. G o t t l i e b - B i l l r o t h и H. H o p f f, Hoppe-Seylers Zeitschr., 1920, Bd. 112, и 1923, Bd. 126; F ü h n e r, Bioch. Zeitschr., 1921, Bd. 115.

³ $C_{Lip} = \frac{CL}{100R}$; *C* — действующая молярная концентрация газа; *L* — его коэффициент растворимости в липоидах; *R* — объем моля газа в литрах при 20° С = 24; C_{Lip} — его молярная концентрация в липоиде.

из приводим
оту, а имен
зывают на
ветки в опр
ой молярной

Эта животного

Лягушка

Мышь

"

"

"

"

"

"

"

"

"

"

"

"

"

"

"

"

Эта кри
виду живот
на 1 л липо
различающ
Такие ж
ренных нел
и коэффици

1 Само с
клеточной фу
накапливаетс
поядных, гид
концентрации
анализами це
жании яда п
которых из-за
соизмеримым
липоидной те
2 Таблиц
выше. Теория
а. М. С h e

из приводимой таблицы, к решающе важному и однозначному результату, а именно: индифферентные газообразные или летучие вещества вызывают наркоз, если они накапливаются, растворяются в липоидах¹ клетки в определенной, для всех наркотиков приблизительно одинаковой молярной концентрации.

Вид животного	Вещество	L=коэффициент растворимости	C=наркотическая концентрация в объемных процентах	C _{Lip} =концентрация наркотика в молях на 1 л липоида
Лягушка	Азот	0,05	9 000	0,18
"	Метан	0,54	760	0,17
Мышь	Метан	0,54	370	0,08
"	Этилен	1,3	80	0,04
"	Закись азота	1,4	100	0,06
"	Ацетилен	1,8	65	0,05
"	Диметиловый эфир	11,6	12	0,06
"	Хлористый этил	14,0	6,5	0,07
"	Окись этилена	31	5,8	0,07
"	Хлористый метил	40,5	5,0	0,08
"	Диэтиловый эфир	50	3,4	0,07
"	Амилен	65	4,0	0,10
"	Метилал	75	2,8	0,08
"	Бромистый этил	95	1,9	0,07
"	Диметил-ацетал	100	1,9	0,06
"	Диэтилформал	120	1,0	0,05
"	Дихлор-этилен	130	0,95	0,05
"	Сероуглерод	160	1,1	0,07
"	Хлороформ	265	0,5	0,05
Опыты с мышами Fühner'a	Пентан	37	13,2	0,19
	Бензол	240	1,2	0,12
	Хлороформ	265	0,8	0,09

Эта критическая молярная концентрация колеблется, смотря по виду животного или клетки, между 0,05 и 0,1 моля (грамм-молекулы) на 1 л липоида для всех исследованных веществ, во много тысяч раз различающихся по своей силе действия.

Такие же средние величины молярной концентрации для растворенных нелетучих наркотиков дает аналогичный расчет силы действия и коэффициента распределения этих наркотиков,² основанный на

¹ Само собой разумеется, только в липоидах, участвующих в наблюдаемой клеточной функции, «истинном месте действия»; сколько наркотика одновременно накапливается в других соседних липоидах опорных веществ и т. д. или в нелипоидных, гидрофильных образованиях — неважно. Поэтому эту «критическую концентрацию», вообще, нельзя проверить — ни подтвердить, ни опровергнуть анализами цельных частей головного или спинного мозга. Несовпадения в содержании яда при частичном наркозе головного, продолговатого и спинного мозга, которых из-за этого следует ожидать, найдены Klaus Hansen (см. раньше) соизмеримыми с ожидаемыми и соответственно оцениваются как подтверждение липоидной теории.

² Таблицу у K. H. Meyer'a и H. Gottlieb-Billroth'a см. выше. Теория годится и для ненасыщенных эфиров (виниловый эфир): Ch. Leake a. M. Chen, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1930, vol. 28.

ные на адсорпции. ¹ К. Н. М е у е г, сделав точный разбор понятий «адсорпция» и «растворение» и методов их определения, а также проведя новые опыты и определения, доказал со всей строгостью, что основанные на принципе адсорпции объяснения непригодны и что *растворимость наркотиков в липоидах* должна быть принята за единственную основу теории наркоза.

Тем не менее различными исследователями ² приводился ряд возражений против положения о том, что только липоиды имеют для наркоза существенное значение. Эти возражения мы здесь и разберем ввиду чрезвычайной важности вопроса.

Так, утверждалось, ³ что дисперсно распределенные в животных и растительных клетках липоидные фосфатиды не могут быть объектами обратимого воздействия эфира и т. п.; потому что они эфиром «денатурируются» и изменяются необратимо. Правда, это справедливо для грубого изменения фосфатидов, полученных из клеток извлечением жидким эфиром, а потом выпариванием его, но совершенно неверно, когда речь идет о воздействии воды или плазмы с небольшим содержанием эфира. Наоборот, это подтверждает высокую чувствительность живых клеточных липоидов в их соединении с другими частями клетки, как раз соответствуя основным предположениям липоидной теории. Но главное основание для возражений заключается в допущении, что при коллоидном характере составных частей клетки связывание наркотиков с ними происходит не столько путем растворения, сколько путем *адсорпции* по общим законам адсорпции, и наркотики адсорбируются не только *липоидами* клеток, но также, — а может быть в еще большей степени — и *белками* их; поэтому наркотическое действие веществ зависит от их *адсорпционной способности* вообще, а не только от их отношения к липоидам. Для индиферентных, т. е. электрически нейтральных веществ, способность адсорпции есть функция измеряемой *поверхностным напряжением* ⁴ *капиллярной*

¹ J. Traube, Pflüg. Arch., 1904, Bd. 105; 1913, Bd. 153; 1915, Bd. 160; Bioch. Zeitschr., 1935, Bd. 2; S. Loewe, Bioch. Zeitschr., 1912, Bd. 42; O. W a r b u r g, Pflüg. Arch., 1912, Bd. 144; Bioch. Zeitschr., 1921, Bd. 119.

² См. именно у J. Traube, Bioch. Zeitschr., 1913, Bd. 54, Н. 3 и 4; Теория наркоза, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 153; S. Loewe, Bioch. Zeitschr., 1912, Bd. 42, Н. 2 и 3; 1913, Bd. 57, Н. 3—4; Zeitschr. f. Chem. u. Ind. d. Kolloide, 1912, Bd. 11, Н. 4.

³ В. H a n s t e e n - C r a n n a r, Zur Biochemie etc. der lebenden Pflanzenzelle (К биохимии живой растительной клетки), Kristiania, 1932.

⁴ Каждую жидкость удерживает ее поверхностный слой, как эластическая напряженная мембрана: поверхностный слой способствует сохранению шарообразной формы капли ртути на столе, капли воды на смазанной жиром пластинке или в масле, противодействуя силе тяжести. В капающей жидкости величина капели зависит от силы поверхности, удерживающей частицы соединенными вместе, т. е. от *поверхностного натяжения*. Чем оно больше, тем тяжелее, тем большего объема набирается капля, прежде чем она оторвется и упадет. Поэтому измерение капели может, при прочих равных условиях, служить для измерения силы поверхностного натяжения жидкости. Та же эластическая сила поверхности тянет в узкой стеклянной трубке смачивающую жидкость вверх, против силы тяжести: эта высота поднятия является мерой поверхностного натяжения. Растворенные в воде вещества изменяют поверхностное натяжение, если они равномерно

активности, и эта легко определяемая величина является поэтому решающей для наркотического действия. Липоидофилия (высокий коэффициент распределения) при этом — только побочное, не необходимое для наркоза, хотя, может быть, косвенно и усиливающее его свойство.

Если бы эта теория была верна, то капиллярная активность и сила наркоза должны бы совпадать полнее, или, по крайней мере, так же полно, как совпадает сила наркоза и коэффициент распределения. Однако это не так. Во всяком случае индифферентные гидро- и липоидофильные вещества с высоким коэффициентом распределения в большинстве случаев — но все же не без исключений — положительно капиллярно-активны и поэтому у них вместе с силой действия повышается и капиллярная активность. Однако внутри однородных рядов,¹ как, например, гомологов-спиртов, такой же параллелизм имеется и между наркозом и точкой кипения, или плотностью, или другими аддитивными физическими свойствами, между прочим также и коэффициентом распределения.² Однако обратное положение неверно. Правда, многие сильно капиллярно-активные вещества обладают высоким коэффициен-

не распределяются в жидкости, а уплотняются «адсорптивно», т. е. в меру присутствующей им силы адсорпции, в поверхностном слое жидкости. Тогда они понижают поверхностное натяжение, их раствор дает по сравнению с чистой водой меньшие капли и меньшую капиллярную высоту подъема. Их называют поэтому поверхностно-активными или капиллярно-активными. Подробнее об этом вопросе см. у Freundlich'a, Kapillarchemie (Капиллярная химия), 1909, и H ö b e r g'a, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe (Физическая химия клетки и тканей), 5-е изд., 1922—1924. Что капиллярно-активные вещества, как наркотики, более или менее сильно связываются со всеми веществами клетки, в том числе и белковыми или крахмалоподобными, сомневаться не приходится, так же как и в том, что этим путем могут быть нарушены активные свойства нелипидных веществ, например ферментов; однако нет особых сомнений и в том, что этот процесс не имеет решающего или даже существенного значения для явлений наркоза. Торможение ферментов или катализаторов наступает только при таких концентрациях наркотиков, о которых при наркозе не может быть и речи (W a r b u r g, M e y e r h o f, Pflüg. Arch., 1914, Bd. 155/157). Так как восприятию капиллярно-активных веществ, значит и растворимых в липоидах наркотиков, конечно, предшествует поверхностная адсорпция раствора, которая и начинается процесс, то она естественно будет влиять на скорость растворения и ее последствия: «скорость» наступления наркоза, однако, не является непосредственным мерилем статической «силы» наркотика.

¹ Почти исчерпывающую литературу о правиле R i c h a r d s o n'a о рядах гомологов см. у W i n t e r s t e i n'a, стр. 267 ff. Этому правилу подчиняется одновременно и одинаково направленное постепенное изменение почти всех собственно физико-химических констант, так же как и соответствующая последовательность наркотических веществ в узком смысле слова, а также и изменение сил, относящихся к другому порядку величин, которые действуют еще более общепаразитически, вызывая свертывание и смертельно парализуя клетки. Поэтому у таких гомологичных рядов нельзя отделить имеющуюся зависимость различных биологических действий от отдельных физических констант и проанализировать, проверить ее. Но понимание правильного и идущего в одном направлении возрастания статических свойств в гомологических рядах дается в экспериментально и теоретически выведенной W a r b u r g'ом зависимости констант от молекулярного объема. [См. также выше примечание редакции русского перевода о работах Лазарева и Брусиловской.*].

² W r o t h a. R e i d, Journ. Amer. Chem. Soc., 1916, vol. 38.

том распределения, и соответственно этому наркотической силой, потому что липоиды в большей степени, чем альбуминоиды, способны связывать капиллярно-активные вещества как путем адсорпции, так и путем растворения.¹ Далее, капиллярно-активные вещества, сильно понижающие поверхностное натяжение их водного раствора на границе с воздухом, собираются центробежно на поверхности. Поэтому они, *ceteris paribus*, могут в большом количестве перейти из водной в прилежащую неводную (липоидную) фазу, безразлично — путем ли адсорпции или растворения.

Однако для перехода в липоидную фазу необходимо и достаточное сродство к самим липоидам, а где его нет, как, например, у пептонов, обладающих очень большой капиллярной активностью, но нерастворимых в липоидах, там отсутствует и всякий след наркотического действия. Значит, «капиллярная активность» вещества (его давление прилипания), *Haftdruck* по *Traube*, имеет значение для наркотического действия не сама по себе, а только в связи с липоидофилией, и измерителем степени наркоза² является выражающаяся в коэффициенте распределения степень сродства этого вещества к липоидам.

Уже ранее приведенные опыты над влиянием тепла на действие и на коэффициент распределения являются решающим доказательством этого положения: с повышением температуры сила действия и показатель распределения всегда или увеличиваются или уменьшаются в одном направлении, а поверхностная активность во всех без исключения случаях повышается.

Это установлено как общее правило для пограничных поверхностей жидкостей с воздухом. Изменение пограничного натяжения между двумя жидкими фазами (водным и масляным раствором, соответственно клеточному соку и клеточной протоплазме) с изменением температуры до недавних пор было неизвестно. Имеются на этот счет опыты,³ которые с несомненностью показывают, что пограничное натяжение между двумя жидкими фазами при меняющейся температуре изменяется не однозначно с силой действия. Значит, и здесь пограничное натяжение не может рассматриваться как вызывающая ее причина или мера силы действия.⁴

Другое возражение против решающего значения липоидов для наркоза клеток основано на наблюдавшемся тормозящем (наркотическом) действии наркотиков на свободные от липоидов, обработанные ацетоном дрожжи, аналогичное наркозу не обезжиренных дрожжей.⁵ Однако это возражение ошибочно потому, что ■ действительности дрожжи, не содержащие липоидов, были бы нежизнеспособны.

¹ A. D o r n e r, Heidelberger Akad. d. Wiss., 24 Dez. 1913; Winterstein, см. раньше.

² Решающее значение липоидофилии для наркотического действия в конце концов признано и Traube: Bioch. Zeitschr., 1924—1925, Bd. 153—157; см. также Vernon, Bioch. Zeitschr., 1913; Beeséken u. Waterman, Zeitschr. f. Chem. u. Ind. d. Kolloide, 1912, Bd. XI, Nr. 11/12; H. Fühner u. E. Neubauer, Zbl. f. Physiol., 1906, Bd. XX, Nr. 4; P. Harrass, Int. Arch. de Pharmacodynamie et Thérapie, 1903, vol. XI; E. Frey, Arch. int. de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1904, vol. XIII; H. Fühner, Bioch. Zeitschr., 1921, Bd. 115 u. 120. Хлороформ капиллярно неактивен: P. Bose, ibid., 1923, Bd. 141.

³ R. U n g e r, Bioch. Zeitschr., 1918, Bd. 89; K n a f f l - L e n z, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 84.

⁴ О поверхностном натяжении между водной и липоидной фазами см. также у H. N o t h m a n n — Z u c k e r k a n d l, Bioch. Zeitschr., 1912, Bd. 45, S. 433.

⁵ W a r b u r g u. W i e s e l, Pflüg. Arch., 1912, Bd. 144.

собны, и освободить дрожжи от липоидов фактически невозможно.¹ Кроме того, для парализующего воздействия на дрожжи нужна такая высокая концентрация алкоголя и т. п., что наряду с действием на липоиды, может быть совсем здесь несущественным, решающее значение может приобрести нарушение других клеточных коллоидов, а именно гидрофильных составных частей. На основании очень точных и безупречно поставленных физических, модельных опытов, в которых паралич неорганических катализаторов вызывался наркотиками (например окисление цистина на животном угле), была развита теория адсорпции,² по которой наркотическую силу (в модели — тормозящую окисление) оказалось возможным математически вычислить как пропорциональную произведению констант адсорпции и молекулярного объема наркотика. Однако при этом не учитывается — не считая даже спорного расчета адсорпционной изотермы — основное различие между торможением катализа (так же, как и в живой клетке) и биологическим торможением рефлексов, равно как и сама собой очевидная, практически не имеющая исключений, растворимость в липоидах всех наркотиков.

Таким образом, несмотря на все возражения, причинная связь между липоидофилией индифферентных наркотиков и их наркотическим действием доказана. Правда, в клеточных липоидах нервной системы некоторые исследователи хотели видеть только растворитель, подводящий наркотики в область «функционального ядра» чувствительных к яду клеток, а там уже наркотики вступают в реакцию с другими, нам еще совершенно неизвестными частями клеток.

Согласно этому взгляду, правда, было бы понятно, что накопление является предварительным условием действия и что при нарастающем накоплении, например, путем изменения растворяющей способности с изменением температуры, и сила действия изменяется в том же направлении. Но при таком понимании далеко идущий количественный параллелизм между силой действия различных наркотиков и их коэффициентом распределения не получает достаточного объяснения. Если же допустить наличие не поддающегося наблюдению контактного действия наркотиков, проникших внутрь клеток, на неизвестный растворяющий субстрат, то нужно прийти к выводу, что сила этого туманного «контактного действия» у всех различных наркотиков должна быть количественно одинаковой, иначе будет непонятен параллелизм между силой действия и концентрацией вещества в клеточных липоидах. Если принять далее, что наркотики вступают из смеси веществ в нервной системе в физико-химическую реакцию с какими-нибудь еще неизвестными частями клеток (например белками) и от интенсивности этой реакции зависит сила действия, то эта гипотетическая реакция должна, согласно фактическим данным, следовать той же самой шкале химического сродства, как растворимость в жирах. Соответствующие части клеток сами должны обладать липоидными свойствами, иначе сила действия не могла бы идти параллельно с коэффициентами распределения растворимости в жирах. Мы поэтому считаем клеточные липоиды нервной системы не только растворителями наркотиков в клетке, но и собственно

¹ Сами авторы поясняют, «что обработкой эфиром и ацетоном липоиды извлечены в большей части»; о невозможности полного обезжиривания сухих клеток см. I scovesco, Comptes rendus Soc. biol., 1911, vol. 71, p. 700.

² Warburg, Bioch. Zeitschr., 1921, Bd. 119.

спиритом их дейст
физического объ
физико-хими
можно утвер
химической связ
отношение к
торможение

Как происходит
возбуждения связ
даст о себе знать
должна
коллаидо
слоях ко
особенн
действующих
проницаемость д
липидной и белково
замедление или п
тому что уже на
химическое действи

При таком по
с помощью много
желзя все же забь
но ни в каком случ
клеток заметно по
повышение прони
вления. Но остае
трения в клеточн
самых малых доз
К следствиям
шенное восприяти
шение кислорода
коз. Значит, то
вающее эфирный
тому что такие ж
при гораздо боле

¹ R. S. Lill
Clowes. Proc
Journ. of Physic
дения «обволак
(J) Traube,
хлопьев (Ausflo
у R. H ö b e r,
Bd. 161; K n a
b r a m, Wien.
Zeitschr., 1922,
зависят; незави
1921, Bd. 191).
1918, Bd. 84.
ния», что имеет
этим переходя
V e r w
M a n s
уменьшение н

субстратом их действия. Едва ли нужно указывать, что этим не дается теоретического объяснения сущности наркоза, а только закладывается физико-химический фундамент для такого объяснения. В общей форме можно утверждать только следующее: благодаря рыхлой физикохимической связи с наркотиками липоиды утрачивают свое нормальное отношение к остальным частям клетки, вследствие чего наступает торможение всего химизма клетки.

Как происходит это нарушение — мы не знаем. Всякое проявление жизни и возбуждения связано с перемещением ионов и коллоидах плазмы клетки, которое дает о себе знать сопровождающими его биоэлектрическими токами. Поэтому возбудимость должна, между прочим, зависеть от проходимости для ионов (проводимости) коллоидов плазмы и их оболочек. Наркотики, скопляющиеся в пограничных слоях коллоидных частиц, смешанных подобно сотам или молочной эмульсии, а особенно растворенные в липоидных фазах коллоидов при наркотически действующих концентрациях, вероятно, изменяют, именно — понижают их проницаемость для ионов, разрыхляют интимный контакт коллоидных частиц липоидной и белковой фаз, значит отделяют их друг от друга.¹ Это обусловило бы замедление или прекращение всех внутриклеточных химических процессов, потому что уже накопление продуктов их реакций должно бы задержать всякое химическое действие, что сделало бы понятным наркоз.

При таком понимании, особенно хорошо обоснованном R. Höber'ом с помощью многочисленных исследований, проведенных различными путями, нельзя все же забывать, что в смысле первых и слабых степеней действия многих, но ни в каком случае не всех наркотиков возбудимость нервных органов и других клеток заметно повышается. В таком случае это должно бы обозначать начальное повышение проницаемости для ионов и их подвижности и уменьшение сопротивления. Но остается неисследованным, нужно ли объяснить это уменьшением трения в клеточной жидкости, как это принимает J. Traube для действия самых малых доз наркотических веществ,² или же как-нибудь иначе.³

К следствиям наркотического торможения относится, между прочим, и уменьшенное восприятие или использование кислорода.⁴ Установлено также, что лишение кислорода само по себе действует парализующе и очень похоже на наркоз.⁵ Значит, торможение окисления — побочное явление, безусловно усиливающее эфирный и хлороформный наркоз, но оно не является его причиной, потому что такие жизненные процессы, как нервное возбуждение, поражаются уже при гораздо более слабых степенях отравления, чем то, которое нужно для тор-

¹ R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiol., 1912—1913, vol. 29, 30, 31; G. H. Clowes, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., N.-Y. 1913; J. F. Mc Clendon, Amer. Journ. of Physiol., 1913, vol. 38. Не выяснено, вызывается ли нарушение проведения «обволакиванием» (Einhüllung), уменьшением контактных потенциалов (J. Traube, R. Höber, J. Loebl, R. Beutner etc.) образованием хлопьев (Ausflockung) или «отбуханием» (Entquellung) (Knauffl). Литература у R. Höber, Phys. Chem. d. Zelle, 1922, 5. Ausg.; Joel, Pflüg. Arch., 1915, Bd. 161; Knauffl-Lenz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 84; E. Pribram, Wien. kl. Woch., 1908, Nr. 30; Lange u. Müller, Hoppe-Seylers Zeitschr., 1922, Bd. 124; проницаемость и наркоз — мышцах друг от друга не зависят; независимы также токи покоя и наркоз (H. Veelkel, Pflüg. Arch., 1921, Bd. 191).

² Pflüg. Arch., 1915, Bd. 161, S. 530; Knauffl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 84.

³ Можно было бы предположить также, если исходить из наличия «отбухания», что имеется одновременное выщелачивание продуктов реакции и вызванное этим преходящее усиление реакции (Knauffl).

⁴ Verworn, D. med. Woch., 1909, Nr. 37; Narkose, Jena, Fischer, 1912.

⁵ Mansfeld, Pflüg. Arch., 1909, Bd. 129; 1910, Bd. 131; 1911, Bd. 143; уменьшение наркотиками растворимости кислорода в липоидах,

можения расходования кислорода,¹ а кроме того, можно наркотизировать и те процессы, для которых энергия доставляется совсем не кислородом.²

По другой теории, опирающейся на наглядные модели,³ наркоз основан на том, что тормозятся естественные биологические колебания разности потенциалов, наступающие при контакте водных и липоидных растворов солей или ионов и, по теории Nernst'a, являющиеся сущностью возбуждения в нервных клетках. Чем сильнее наркотик растворяется в липоиде, тем сильнее он тормозит в нем ионизацию и уменьшает падение потенциала; отсюда параллелизм липотропии и наркотической силы. Но и в таком случае остается необъяснимой начальная стадия возбуждения.

В более высокой концентрации наркотики несомненно разрушают внутреннее строение протоплазмы, разжижая или растворяя ее липоидные коллоидные составные части, так что пограничные слои (оболочки протоплазмы), так сказать, продырявливаются или, вернее, сливаются и после этого допускают прохождение и встречу любых веществ, а не только коллоидов. За этим следует полная проницаемость (например гемолиз) или внутренний гидролиз (так называемый аутолиз), вызываемый клеточными энзимами.

Если это действие длится не слишком долго, то оно вызывает только условное или ускоренное наступление энзиматических процессов, в частности процессов роста: известный пример дает так называемая эфирная выгонка покоящихся растений.⁴ Но при слишком

¹ Критический обзор у Winterstein'a — см. раньше, стр. 191. См. о том же Dantas, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1907, Bd. 59, S. 430; Höber, Zeitschr. f. allg. Physiol., 1910, Bd. X, S. 173; Warburg, Zeitschr. f. phys. Chem., 1910, Bd. 69, S. 452, u. 1911, Bd. 70, S. 413; Münch. med. Woch., 1911, Nr. 6; Pflüg. Arch., 1914, Bd. 155; Winterstein, Bioch. Zeitschr., 1913, Bd. 51, S. 143; 1914, Bd. 61; 1915, Bd. 70; W. Bodenheimer, потребление кислорода и работа сердца — Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1916, Bd. 80, S. 77; J. Loeb u. Wasteneys, работы Rockefeller Inst., 1914, Bd. XIX, S. 371 (хлороформ и алкоголь вызывают у яиц морского ежа полный наркоз без уменьшения потребления O₂), Bioch. Zeitschr., 1913, Bd. 56, S. 295, u. Journ. of biol. Chem., 1913, vol. XIV, Nr. 5; Szücs u. Kisch, Zeitschr. f. Biol., 1912, Bd. 58, S. 558. Невосстановление метиленовой синьки при наркозе: Moldovan u. Weinfurter, Pflüg. Arch., 1914, Bd. 157; Vernon, Bioch. Zeitschr., 1912, Bd. 47, u. 1914, Bd. 60.

² Об анаэробном обмене веществ см. Winterstein, Zeitschr. f. allg. Physiol., 1907, Bd. VI, S. 315.

³ R. Beutner, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1928/29; Anästhesia a. Analgesia, 1929.

⁴ Сюда же, во всяком случае, относятся и наблюдения над преждевременным созреванием наркотизированных плодов (см. A. E. Vinson, Journ. Amer. Chem. Soc., 32, Ref. Chem. Zbl., 1910, I, 1035); R. B. Harvey, Применение 1% этиленового газа, Med. Welt, 1927, Okt. О вызываемом наркотиками развитии HCN из содержащих циан-глюкозиды растений или кумарина из *Eupatorium tripl.*, *Melilotus off.* etc.; Heckel, Comptes rendus Ac. Soc., vol. 149; Guinard et Miranda, ibid.; H. E. Armstrong u. E. Armstrong, Proc. Roy. Soc., 1909, S. 1767, vol. I; Ref. Chem. Zbl., 1909, Bd. II, S. 719, 837, u. 1910, Bd. I, S. 113, u. Bd. II, S. 1231; дальше, об усилении роста органов и частей органов, см. Fr. Reinecke, Arch. f. mikr. Anat. u. Entw., 1906, Bd. 68, S. 252; Häcker, Anat. Anz., 1900, Bd. 17, u. Askanazy, Образование у крыс тератонидов имплантацией наркотизированной кашицы из эмбрионов;

или прод
и смерть к
бросается в г.л
другом снача.т
— наркоз,
давление ли
дегенерация
стоянии зимне
ждевременное

Это приводит к
стояния липоидов
кого-либо веще
ственно молярно
деятельности клет
е вместе с ним из
ега) изменения
Факт распростр
тем, что наркотик
олько элементы не
ались причины то

Более общее
относительно на
жения, что носи

Wien. med. Woch.,
Arch., 1908, Bd.
развитие цитолита
тела на яйца мо
Akad. Abt., I, 191
ным, светильный
не образом: иск
бран и увеличен
Лягушки (с
то наблюдал еш
при 34° (E. Sa
dus Soc. Biol.,
долго, то он уже
липоиды, но и б
отличается от чи
f. exp. Path. u.
это справедливо
для углекислоты
жение: Rog
лягушки: С. А
Bd. 84; Man
гладких мышц:
laemon: A. B
у раков по R
при 24—29° C.
милляция у ра
über die Assin
лоты, Berlin
Arch., 1928, Bd.
Ср. К п
Об этом

сильном или продолжительном действии наступает полное разрыхление и смерть клетки.

Бросается в глаза сходство в действии тепла и наркотиков: друг за другом сначала повышенная возбудимость, потом обратимый паралич — наркоз,¹ а в конце — при еще более сильном нагревании — расплавление липоидов;² гемолиз, аутолиз органов, ферментативная дегенерация и распад клеток. У почек растений, находящихся в состоянии зимнего сна, так же как и от действия эфира, наступает преждевременное развитие.

Это приводит к мысли, что в обоих случаях дело идет о сходных изменениях состояния липоидов, а именно об их размягчении; в самом деле, растворение какого-либо вещества в липоиде означает понижение его точки плавления соответственно молярной концентрации. Не выяснено, что является препятствием к деятельности клетки — размягчение ли липоидов само по себе или наступающие вместе с ним изменения других физических констант, или (по теории Вейтнера) изменения содержания ионов.

Факт распространения жироподобных веществ во всех клетках согласуется с тем, что наркотики этого ряда, так же как нагревание, могут парализовать не только элементы нервной системы, но и все живые клетки. Раньше уже указывались причины того, что этот паралич проявляется в различной степени.³

Более общее значение приведенных теоретических соображений относительно наркоза лежит в обосновании с их помощью положения, что носителем жизненных явлений нужно считать не «живой

Wien. med. Woch., 1909, Nr. 44; наконец и наблюдавшееся у E. Knaffl (Pflüg. Arch., 1908, Bd. 123) образование мембраны оплодотворения при коротком или развитии цитолиза при более длительном воздействии наркотических средств или тепла на яйца морского ежа. См. также и сообщение H. Molisch'a, Wien. Akad. Abt., I, 1916, Bd. 125, Nr. 3/4, наблюдения над «выгоняющими веществами» (дым, светильный газ, камфора, хлоралгидрат, тимол и др.) мы объясняем таким же образом: искусственной мобилизацией ферментов роста, разрыхлением мембран и увеличенной проницаемостью.

¹ Лягушки (*Rana esculenta*) при 38,5—39° С глубоко занаркотизированы, как это наблюдал еще Claude Bernard; *Rana temporaria* наркотизируется уже при 34° (E. Saint-Hilaire, Thèse, Paris 1888); E. Retif, Comptes rendus Soc. Biol., 1929, vol. 97. Если тепловой наркоз продолжается достаточно долго, то он уже становится больше не обратимым: нагревание изменяет не только липонды, но и белки и т. д. Процесс подобен коагуляции; этим тепловым наркозом отличается от чистого алкогольного наркоза (Mansfield u. Hecht, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 113). Но это справедливо и для некоторых настоящих членов «ряда алкоголя», например для углекислоты, которая при длительном воздействии дает необратимое повреждение: Rogalski, Comptes rendus Soc. Biol., 1925, июль; наркоз сердца лягушки: C. Amsler u. E. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 84; Mangold u. Kilmura, Pflüg. Arch., 1923, Bd. 201; наркоз гладких мышц: C. L. Evans, Journ. of Physiol., 1921, vol. 54; наркоз Палямона: A. Fröhlich u. A. Kreidl, Pflüg. Arch., 1921, Bd. 187; у раков по Richet (Comptes rendus, 1899, vol. 88), рефлексy прекращаются при 24—29° С. *Mimosa pudica* при 40° становится невозбудимой; дыхание и ассимиляция у растений при 40° падают (Willstätter u. Stoll, Unters. über die Assimil. der Kohlensäure — Исследования над ассимиляцией углекислоты, Berlin 1918). Сердце теплокровных: Meltzer u. Kaoru, Pflüg. Arch., 1928, Bd. 219.

² Ср. Knaffl-Lenz, Pflüg. Arch., 1908, Bd. 123, u. 1918, Bd. 171.

³ Об этом также у Overton, см. выше.

белок», как это обычно принимают, а скорее присущее каждой клетке своеобразное соединение и взаимное пронизывание белковых, жироподобных и крахмалистых коллоидов в определенной связи с электролитами, т. е. *систему как таковую*.¹ Этим же одновременно выражается и то, что определенное взаимное расположение и взаимное пронизывание частиц, т. е. *физическое состояние коллоидной системы клетки, является определяющим условием для ее функциональной способности* и что каждому малейшему изменению этого физического состояния отвечает изменение функции.

Физические изменения состояния, как правило, обратимы, химические, как правило же, необратимы: соответственно этому первые вызывают по большей части остро, а вторые по большей части хронически протекающие нарушения функции. Жив и живет весь состоящий из органически связанных частей «часовой механизм» клетки, а не его отдельные, выделенные из общей связи части. На каждое «колесико» могут, смотря по его положению и устройству, действовать усиливающие и тормозящие силы. *Индифферентные наркотики* в первую очередь действуют на *липидное «колесо»*, другие яды могут влиять по преимуществу на *альбуминоидные коллоиды*. Ясно, что обратимое торможение (наркоз) всей системы, так же как и ее возбуждение, может быть вызвано с разных мест и очень различным образом.

Изложенная теория требует, чтобы указанный параллелизм (между коэффициентом распределения и силой действия наркотиков *) подтверждался бы и дальнейшими исследованиями. Но ни в каком случае не следует ожидать полного согласования, потому что растворимость в масле есть только приблизительное выражение на самом деле существующей растворимости в липоидах мозга. Кроме того, играющие роль в возбудимости клеток липоиды не идентичны у различных классов организмов, и, повидимому, они изменяются у растущего индивидуума;² отсюда и различные для разных классов «критические концентрации».³ Наконец, точно говоря, «сила действия» какого-либо вещества не может быть сведена к точно определенному числовому выражению, так как нервная система в своих различных частях не одинаково сильно подвергается наркотическому действию одного и того же вещества, а для различных веществ — не в одинаковой степени,⁴ так что «сила действия» всегда изображается только различными приблизительными степенями интенсивности выбранных экспериментатором симптомов наркоза. Следовательно нельзя, как иногда случалось, за меру мозговой деятельности и наркоза мозга взять поведение одного RM-рефлекса. Прежде всего, только для химически индифферентных и малоспособных к реакции членов ряда можно при-

¹ L. R h u m b l e r, Das Protoplasma als physikalisches System (Протоплазма как физическая система), Erg. d. Physiol., 1914, Bd. XIV.

² H. M. V e r n o n, Journ. of Physiol., 1913, vol. 47.

³ H. F ü h n e r, Zeitschr. f. Biol., 1912, Bd. 57.

⁴ См., между прочим, S t o r m v a n L e e u w e n, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 154; 1914, Bd. 159; 1916, Bd. 165; R. M a g n u s, см. выше.

что у них. К
тот же веществ
значные побочн
зависят на налич
иное наркоти
такая единос
одинаково
общая реак
веществ уда
тем больш
субстрате
вследств
действует н
к белк
Теория алко
распространена
химического рав
клеток и в
хотя бы
принять
химически индиф
ничего об
углекислота,
действуют нарк
углекислота рас
углекислых сол
рот, вероятно,
ствам, проявля
бым сродством
алкалоидов на
воздействия в
наблюдается та
алкоголя. Ни
всех видов кл
стительные кл
действие управ
дов, например
более важным.

¹ Утверждал
фар не действу
роним примес
совершенно хи
Journ. Amer. M
of the R. Soc. o
J. M e l t
XVI, Journ. of
1920, Bd. 182; A
ный наркоз к с
Journ. of Pharm
Chemie, 1916, B

нать, что у них, кроме растворимости в липоидах, нет еще сродства к другим веществам из числа входящих в состав нервных клеток. Различные побочные действия отдельных наркотиков достоверно указывают на наличие таких дополнительных реакций. Тем не менее основное наркотическое действие веществ групп алкоголя и хлороформа так единообразно, что мы принуждены сделать вывод, что причиной одинакового основного действия является одинаковая для них всех общая реакция.¹ Но чем дальше характер влияния наркотических веществ удаляется от действия веществ групп алкоголя и хлороформа, тем больше приходится считаться с реакциями, протекающими в другом субстрате. Так, например, фенол мог бы быть причислен к группе алкоголя вследствие его растворимости в липоидах; он и на самом деле действует наркотически, но у него имеются и другие средства, например к белкам, а потому и характер его действия своеобразен.

Теория алкогольного наркоза ни в каком случае не может быть распространена на все виды наркоза. Многие другие виды нарушений химического равновесия нервных клеток должны тормозить функцию этих клеток и вызывать внешне сходные с наркозом явления. Напомним хотя бы о наркотическом действии *магнезальных солей*.² Мы можем принять разобранный нами механизм действия только для химически индифферентных веществ. В этом смысле и вещества, химически ничего общего с жирным рядом не имеющие, как закись азота и углекислота, относятся к фармакологической группе алкоголя. Они действуют наркотически, а вместе с тем закись азота и свободная углекислота растворимы в липоидах, в то время как у недействующих углекислых солей это свойство отсутствует. Для *алкалоидов*, наоборот, вероятно, что они, наряду со сродством к жироподобным веществам, проявляемым ими в свободном состоянии, обладают еще особым сродством к другим частям клеток. Уже многообразие действия алкалоидов на нервную систему указывает на различные места их воздействия в нервных клетках. У различных солей алкалоидов не наблюдается такого единообразия типа действия, как у веществ группы алкоголя. Ни в каком случае они не влияют и на жизнедеятельность всех видов клеток (например, как правило, они не действуют на растительные клетки), и уже поэтому исключено то, чтобы их основное действие управлялось сродством к липоидам. Для отдельных алкалоидов, например хинина, эзерина, повидимому фармакологически наиболее важными местами воздействия являются некоторые ферменты.

¹ Утверждали, в противоположность приводимому здесь взгляду, что чистый эфир не действует оглушающе, и наркозный эфир обязан своим действием постоянным примесям (кетонам, CO_2 и т. д.). Это полностью опровергнуто опытами совершенно химически чистым эфиром. Опыты R. Z. Stehle, W. Bourne, Journ. Amer. Med. Assoc., 1922, vol. 79, и Storm van Leeuwen, Proc. of the R. Soc. of Med., 1924, vol. 17 (Section of Anaesthetics).

² J. Meltzer, J. Auer, Amer. Journ. of Physiol., 1905/6, vol. XIV, XV, XVI; Journ. of exp. Med., 1906, vol. VIII; E. Wiechmann, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 182; A. D. Hirschfelder и E. R. Serles сводят магнезальный наркоз к сдвигу дисперсности в водно-липидно-плазматических эмульсиях: Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, Bd. 29; см. также Clowes, Journ. phys. Chemie, 1916, Bd. 20.

ФАРМАКОЛОГИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЙ

Чувствительные нервные окончания повсюду подвергаются непосредственному воздействию химических веществ, которые могут их возбуждать или угнетать. Возбуждение, в зависимости от его силы, вызывает, кроме определенных по характеру и месту ощущений (давление, щекотание, боль, тепло, холод и т. д.), ряд рефлексов на кровообращение, дыхание, мышцы, железы.

ВОЗБУЖДЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЙ

Раздражением чувствительных нервных окончаний пользуются при состояниях коллапса и при отравлениях наркотиками, чтобы поднять рефлекторным путем падающую возбудимость центров кровообращения и дыхания. С такими целями применяют или механические раздражения кожи — растирание щетками, похлопывание — или термические — например холодные обмывания. Из химических раздражающих веществ применимы только такие, которые достаточно быстро проходят через ороговелые слои эпидермиса, чтобы достичь до чувствительных окончаний, следовательно лучше всего — летучие вещества, как горчичное масло, уксусная кислота или муравьиный спирт. Несомненно, рефлекторное раздражение играет роль и при подкожном введении камфоры, а особенно — эфира. Сюда же относятся и раздражения органа обоняния — например аммиаком, и вкуса, потому что и они рефлекторно действуют на кровяное давление и дыхание. Для более длительного чувствительного раздражения, как это бывает желательным иногда для лечебных целей, например при лечении *ischias'a*, более всего пригодны следующие вещества, особенно раздражающие тепловые нервы — паприка, перец, имбирь, вызывающие одновременно длительную гиперемию кожи без воспалительного повреждения ее.¹

На возможности некоторыми лекарственными средствами угнетать чувствительные нервные окончания временно и без длительного повреждения основана *местная анестезия*.

Вообще, местное обезболивание достигается или снятием возбудимости чувствительных нервных окончаний или перерывом чувствительных нервных путей, т. е. *анестезией проводимости*. Перерыв проводящих путей может быть вызван как на тончайших нервных волокнах, так и на больших нервных стволах и проводящих путях вплоть до чувствительных корешков спинного мозга.

¹ Heubner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 107; Старый (Stary), Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 105.

Анестезия мож
действий. Наи
ведения путе
стволы может выз
менением членов
можу. Анестезия
старых хирур
ой способ вызыв
том, в первую о
нервные стволы
ном прекращени
вызвать анестез
ность этому мест
вязкой членов, а
лина, получили
анестезии, так к
анестезирующих
Далее, холод
ния, так и нер
практически; ее
отнимает тепло
няют хлор-этил

Впервые приме
Потом в 1859 г. Р
стезирующее средс
соб применением
Отнятие тепла
кипения испаряющ
лом быстрее вызв
при 35°. Хлор-этил
бесцветная жидко
 CH_2Cl — газ. Сме
как сам хлор-этил
даются в стеклян
легко направить

Под влияни
мышцы кожи и
ном воздействи
вести до степе
неет и твердее
окончаний, кр
чувствительно
но при слишко

¹ О примени
ствах, исключая
Klinik, 1918, Nr
torment of Surg.
ших средств), 1
О нераздр
проведения холо

Анестезия может быть достигнута путем физических или химических воздействий. Наиболее старые данные относятся к перерыву нервного проведения путем *давления*. То, что давление на большие нервные стволы может вызвать парестезию и нечувствительность, доказывается онемением членов тела при случайном прижатии нерва к его костному ложу. Анестезия от давления, известная прежде в форме *ligatura fortis* старых хирургов, теперь уже не имеет никакого значения.¹ Вторым способом вызывания анестезии заключается в *анемизировании*. При этом, в первую очередь, страдают концевые аппараты, в то время как нервные стволы остаются еще долгое время возбудимыми и при полном прекращении притока крови. Но *одна* анемия не в состоянии вызвать анестезию в достаточно короткое время. В противоположность этому местное замедление или перерыв кровообращения перевязкой членов, а еще больше местная анестезия от действия адреналина, получили не прямое, но очень большое значение для местной анестезии, так как они, задерживая всасывание, повышают действие анестезирующих средств, одновременно делая их менее опасными.

Далее, *холод* может сделать невозбудимыми как нервные окончания, так и нервные стволы.² Анестезия *охлаждением* применяется практически; ее достигают испарением легко летучих жидкостей, что отнимает тепло от кожи или слизистых оболочек. Для этого применяют *хлор-этил* (см. также стр. 172).

Впервые применил холод для вызывания анестезии *James Arnott* в 1849 г. Потом в 1859 г. *Richet* ввел охлаждение испарением эфира на коже как анестезирующее средство, а *Richardson* в 1866 г. усовершенствовал этот способ применением распылителя эфира.

Отнятие тепла при анестезии кожи холодом тем интенсивнее, чем ниже точка кипения испаряющегося вещества. Поэтому кипящим уже при $12,5^{\circ}\text{C}$ хлор-этилом быстрее вызывается замораживание кожи, чем эфиром, кипящим только при 35° . Хлор-этил (*Aethylum chloratum*, этилхлорид, или келен (*Kelen*), $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$) — бесцветная жидкость со жгуче-сладким вкусом; легко воспламеняется! Хлорметил CH_3Cl — газ. Смеси обоих веществ с точкой кипения около $2-0^{\circ}$ применяются как сам хлор-этил, чтобы достичь быстрой анестезии. Хлор-этил и его смеси продаются в стеклянных трубках с винтовым затвором, при открывании которых легко направить на анестезируемую ткань струю жидкости.

Под влиянием низкой температуры сначала сокращаются гладкие мышцы *кожи* и *сосудов*; кожа становится бледной. При более длительном воздействии кожа, наоборот, краснеет. Но если охлаждение довести до степени *ниже* точки замерзания тканей, кожа внезапно бледнеет и твердеет. При этом угасает функция чувствительных нервных окончаний, кровообращение останавливается, и ткань становится нечувствительной. Анемия и холод способствуют вызыванию анестезии, но при слишком длительном замораживании наступает опасность ган-

¹ О применимости анестезии сдавливанием для ампутаций при обстоятельствах, исключающих применение других методов, см. *Hellendal*, *Med. Klinik*, 1918, Nr. 45, S. 119. Ср. *Обстоятельные исследования The historical development of Surg. anesthesia*, Ch. *Leake* (Историческое развитие анестезирующих средств), 1925, *The Scientific monthly*, vol. XX.

² О нераздражающем выключении чувствительного и двигательного нервного проведения холодом см. *Schall*, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, 1920, Bd. 11.

трены. Кроме того, слишком быстрое промораживание тканей сначала вызывает сильную боль, а то время как медленное охлаждение и промораживание возможно и без раздражения. Поэтому предшествующая анестезии боль меньше при эфирном замораживании, чем при хлорэтиле. При оттаивании опять наступает гиперемия и последующая боль.

Собственно, замораживание и полная анестезия от холода возможны только на коже, так как сильно снабжаемые кровью ткани кладут предел глубокому действию холода. Поэтому анестезия охлаждением на слизистых тем менее совершенна, чем более они гиперемизированы при воспалительных состояниях. Но все же промораживание поверхностных слоев оказывает ценные услуги при малых кратковременных операциях, например пункциях, разрезах.

Всякое вещество, вызывающее путем обмена с составляющими клетку веществами изменения в химическом строении протоплазмы, должно при контакте с тканью нарушать и функцию нервных окончаний. Следовательно все вещества, которые обладают сильным химическим сродством к составным частям протоплазмы и которые мы позже будем подробнее разбирать под названием *едких* (прижигающих) *веществ*, вызывают одновременно с общим повреждением тканей сначала жестокое раздражение чувствительных элементов (боль), а потом — отсутствие чувствительности, т. е. длительное уничтожение возбудимости. В этом случае анестезия — следствие клеточной смерти чувствительных элементов. Поэтому собственно едкие вещества нельзя применять для анестезии. Но так как нервные окончания чувствительнее других элементов тканей, они поражаются общими клеточными ядами, например осаждающими белок веществами, уже при контакте с малыми концентрациями их, так что некоторые едкие вещества в сильном разведении могут действовать анестезирующе, не повреждая других тканей. Примером этого является нежелательное воздействие *карболовых растворов*, которые легко проникают через эпидермис и позже вызывают жжение, а затем сморщивание и нечувствительность при таких разведениях, которые в остальных отношениях еще вредно не действуют. Обертывания 1—2% карболовой кислотой анестезируют кожу при длительном контакте, но могут вызвать в результате и гангрену.

Громадное большинство веществ, которые вообще вступают в обмен с протоплазмой периферических нервных элементов, парализует нервные аппараты только после того, как вначале вызовет раздражение и боль. Типическим примером является аммиак, который специфическим образом возбуждает¹ свободно лежащие чувствительные нервные элементы и противоположность двигательным, но через некоторое время ведет к глубокой анестезии.² Такие вещества, которые сначала вызывают боль, а только потом анестезию, *Liebreich*³ называл *Anaesthetica dolorosa*. К ним относятся очень многочисленные химически деятельные вещества, а также, из-за своего отношения

¹ Grützner, Pflüg. Arch., 1894, Bd. 58.

² Gradenwitz, Inaug.-Diss., Breslau 1898.

³ Liebreich, Verhandl. d. 7. Kongr. f. inn. Medizin, 1888, S. 245.

к липоидам нервной системы, — наркотики: хлороформ, хлоралгидрат, паральдегид и т. д.¹ (при местном действии *).

Вид и силу анестезирующего действия какого-либо вещества лучше всего проверять инъекцией в человеческую кожу в растворе, изотоничном с кровью и одинаковой с ней температуры, — так называемая *проба на волдырь*. Инъецируемая жидкость должна быть приблизительно изотонична с кровью (около 0,9% NaCl), потому что заметное отклонение от осмотического давления в тканях само по себе, независимо от состава раствора, вызывает сперва боль, а затем ведет к длительному параличу и повреждению чувствительных нервов.²

Большому числу *Anaesthetica dolorosa*, раздражающих и парализующих периферические нервные элементы, вследствие своей общей ядовитости для клеток, можно противопоставить как специфически анестезирующие вещества такие, которые *избирательно* действуют на периферические чувствительные аппараты и временно останавливают их функцию без заметного предшествующего раздражения.

С этим действием познакомились впервые на примере **кокаина**, уже давно известного как алкалоида из листьев *Coca*. Изучение его строения привело к искусственному приготовлению многих веществ, близких к нему по строению и действию, которые могут быть включены в общую *группу кокаина*.

Оказалось, однако, что при местном применении анестезируют также и многочисленные другие вещества, которые уже нельзя отнести в узком смысле к группе кокаина, так как они и по роду вызываемой ими анестезии и по остальным фармакологическим свойствам слишком далеки от него. Сюда относятся некоторые другие алкалоиды, в особенности *основания хинной корки*.³

Chininum hydrochloricum вызывает при подкожной инъекции уже в 3% растворе сначала боль, а потом длительную анестезию. Пробовали терапевтически использовать эту «длительную анестезию» солями хинина, а также и родственными им дериватами купреина (см. т. II, стр. 270). Так, например, *вучином* (*Vucin*) можно вызвать восьмидневную анестезию. *Эйкупин* (*Eucupin*) тоже вызывает длительную потерю чувствительности, но действие этих веществ наступает очень медленно и всегда связано с повреждением тканей.

Листья Coca получают от *Erythroxylon Coca*, кустарника из Южной Америки, считавшегося у туземцев священным и служившим у них необходимым средством самоуслаждения (*Genussmittel*). Для жевания листья смешиваются с золой растений или извлекаются из

¹ O. Gros, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62, S. 380.

² Braun, Die Lokalanaesthesie, 3. Aufl., Leipzig 1913.

³ Wiki, Journ. de Physiol. et Pathol. gén., 1913, vol. 15, p. 885; Macht, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1916, vol. 8, p. 1; Rhode, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1921, Bd. 91, S. 173; Kochmann u. Hurtz, ibid., 1923, Bd. 96, S. 373; Schepelmann, Therapie d. Gegenwart, 1911, S. 545; A. Herzig, New York, Med. Journ., March 1914; Morgenroth u. Sinsberg, Berl. kl. Woch., 1913, Nr. 8; Ther. Monatsh., 1919, Bd. 33; J. Saphir, N. Y., Med. Journ., 22, Dec. 1917, 0,5% раствор солянокислого хинина дают при операциях в области anus; анестезия длится 3—10 дней. W. E. Dixon a. Prentiss, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1924, vol. 31. Эти вещества, особенно *эйкупинотоксин* (*Eucupinotoxin*), парализуют чувствительные нервные окончания, а не неврофибриллы. При внутривенном введении *эйкупитоксин* вызывает острый отек легких.

вестью. Действие этих листьев объясняется заглушением ощущения голода в желудке, с одной стороны, и центральным действием кокаина — с другой.

Туземцы приписывают жеванию листьев *Coca* самое удивительное действие: они говорят, что это жевание увеличивает физические силы, позволяет переносить без утомления работу и напряжение, дает возможность бороться с голодом и жаждой и вызывает веселое настроение. Многочисленные исследователи — путешественники — подтвердили эти сообщения.

Открытие анестезирующих свойств кокаина представляет красноречивый пример того, как зачастую медленно пробивает себе путь признание почти ясных фактов и как открытие может быть давным давно сделано без того, чтобы его значение было правильно оценено. *Wöhler*¹, первый, получивший кокаин, писал при перечислении его качеств: «Имеет горьковатый вкус и оказывает своеобразное действие на нервы языка, так что место прикосновения становится на время как бы онемевшим, почти нечувствительным». *Moreno* и *Mays*,² а позже *Анреп*³ могли доказать анестезирующее действие также и на животных, а *Анреп* установил в опыте на самом себе нечувствительность к уколам иглой участка кожи после подкожного впрыскивания кокаина. Но только после сообщения венского глазного врача *Koller*'а,⁴ показавшего в 1884 г. практическое значение этих наблюдений, применение кокаина быстро проникло в офтальмологию, ларингологию и т. д. и, наконец, в хирургию.

Главное терапевтическое достоинство группы кокаина состоит в способности этих веществ временно выключать возбудимость чувствительных нервных окончаний и проводимость чувствительных путей. Однако, кроме того, вещества этой группы являются и общими нервными ядами. При их распределении кровью, например при внутривенном введении, они действуют не только на периферические нервные элементы, но на все части нервной системы. Порог действующей концентрации для чувствительных концевых аппаратов при этом лежит не очень много ниже, чем порог для центральной нервной системы. При общем отравлении кокаином снимается возбудимость чувствительных нервных окончаний. Однако кокаин нельзя считать чем-то подобным кураре по отношению к чувствительным нервным окончаниям, потому что при равномерном распределении кокаина кровью чувствительные нервные окончания не так избирательно подвержены его действию, как двигательные — действию кураре.

Безопасное выключение чувствительности в определенной области достигается только с помощью местного применения, приводящего анестезирующее вещество в соприкосновение с нервными окончаниями и нервными путями в тканях в достаточной концентрации, в то время как до нервной системы оно доходит лишь после разорпции в кровь в гораздо большем разведении. Поэтому мы должны различать местное воздействие веществ группы кокаина на периферические нервные элементы, которым мы желаем воспользоваться, и резорптивное, отдаленное действие (действие на расстоянии). Местное действие выступает тем сильнее, чем лучше анестезирующее средство проникнет

¹ *Wöhler*, *Annalen der Chemie u. Pharmazie*, 1860, Bd. 114, S. 216.

² *Moreno et Mays*, *Thèse de Paris*, 1868.

³ *v. Anrep*, *Pflüg. Arch.*, 1880, Bd. 21, S. 38.

⁴ *K. Koller*, *Wien. med. Woch.*, 1884, Nr. 43/44; *Sigm. Freud*, *Zbl. d. Ther.*, 1884, August.

в ткани и связывается с нервными элементами. Это связывание с нервными элементами веществ кокаиновой группы всегда *обратимо*. В этом отношении это действие похоже на влияние наркотиков на центральную нервную систему. Сила действия веществ группы кокаина также связана с их распределением между водной и липоидной фазами. Те ранее упомянутые вещества, анестезирующее действие которых наступает медленно и исчезает еще медленнее (длительная анестезия после хинина и производных хинина), в этом отношении кардинально отличаются от средств группы кокаина.

Кокаин действует очень быстро даже тогда, когда он должен сначала проникнуть в ткань, и анестезия держится достаточно долго для практических целей. В противоположность этому, некоторые из наилучших заменяющих кокаин средств, как новокаин, только тогда хорошо действуют, когда они инъекцией доставляются непосредственно к периферическим нервным элементам, и не действуют, если им сначала надо проникнуть через ткани.¹

Отдаленного действия, представляющего опасность при местной анестезии, можно тем вернее избежать, чем легче подвергается переходящая в кровяной ток часть *разрушению и обезвреживанию* — процессу обмена; как раз в группе кокаина, члены которой, будучи эфирными, при расщеплении на недейтельные компоненты, легко теряют свою активность, скорость обезвреживания имеет важное значение. Сам кокаин при процессах обмена, в первую очередь в печени,² обезвреживается легче, чем другие алкалоиды.

Хотя кокаин быстро изменяется при обмене веществ, у подопытных животных можно доказать наличие алкалоида в моче. Кошки после подкожного введения таких доз кокаина, которые вызывают начальные явления отравления, выводят 5—20% введенного алкалоида, кролики даже 40—80%.³ Во всяком случае все вещества, уменьшающие резорпцию кокаина, сильно ослабляют опасность отравления. Это очень просто доказывается опытом с подкожным введением смертельной дозы кокаина в ногу кролика.⁴ Нога сначала перетягивается жгутом, а потом жгут распускают.

Совершенно так же удастся обезвредить смертельные дозы, если одновременно закрыть пути всасывания прибавлением к кокаину *адреналина*, сильнейшего сосудосуживающего средства, так что кокаин из анемизированной области поступает в общее кровообращение лишь постепенно.

Характерно для группы кокаина, что с ее помощью можно при местном применении угнетать периферические нервные элементы, не повреждая одновременно центральной нервной системы. Этой возможностью благоприятствует то обстоятельство, что отношение между чувствительностью к яду периферических нервных элементов и центров здесь иное, чем у наркотиков группы алкоголя и хлороформа,

¹ Cp. Fromherz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 93, S. 34.

² Hatcher a. Eggleston, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1919, vol. 13, p. 433.

³ Rifatwachdani, Bioch. Zeitschr., 1913, Bd. 54, S. 83.

⁴ Kohlhardt, Verh. d. deutschen Chirurgenkongresses, 1901, S. 644; Klapp, ibid., S. 260; Kleine, Zeitschr. f. Hygiene, 1901, S. 36.

к которым центральная нервная система приблизительно в шесть раз чувствительнее, чем периферическая.¹

Нужно различать при *местном действии* анестезию нервных окончаний и тончайших нервных волокон в слизистых оболочках, — *поверхностную анестезию*, и действие на нервные стволы при прямом контакте — *анестезию проводниковую*. При поверхностной анестезии дело сводится к проницаемости соответствующих тканей и способности проникновения применяющегося анестезирующего средства. Быстрее всего анестезия наступает на оболочках глаза; гораздо труднее и медленнее — на грубых слизистых оболочках. Соли кокаина, в противоположность большинству других солей алкалоидов, обладают значительной способностью проникать в живые клетки и таким образом легко распространяться по тканям. Кокаин, подобно стрихнину,² проникает в клетки не в виде соли, а в виде свободного растворимого в липоидах основания, после того как это гидролитическое расщепление совершится в растворе под воздействием карбонатов лимфы и крови.³

Ороговелая кожа человека непроницаема для веществ группы кокаина,⁴ но во все живые клетки они проникают более или менее легко, и поэтому кокаин может достигнуть периферических нервов при неповрежденной слизистой оболочке. Кожа лягушки, богатая железами, всегда влажная и способная к обмену газов, равно как к восприятию и выведению водных растворов, относится к кокаину совершенно так же, как слизистая оболочка. Поэтому она весьма пригодна для демонстрации анестезирующих свойств кокаина.⁵

У спинномозговых лягушек после чувствительных раздражений кожи рефлексы наступают немедленно, например после погружения в 1/6% HCl. Но если кожу лапки лягушки предварительно смочить кокаином, то эта лапка при погружении в кислоту (опыт Tü r s k'a) подтягивается гораздо позже другой. При достаточно длительном действии кокаина и самое сильное раздражение кислотой уже не вызывает рефлекторных движений. Что выпадение реакции на раздражение кислотой вызывается не параличом *спинного мозга* — показывает опыт на другой, некокаинизированной лапке; что дело идет и не о параличе *двигательных* нервных элементов в кокаинизированной конечности — ясно из сохранения рефлекторной реакции при раздражении других мест кожи лягушки. Опыт еще лучше удается после перерыва кровообращения в теле лягушки, так как тогда, даже при продолжительном действии, нечего опасаться действия кокаина на центральную нервную систему вследствие всасывания его в кровь.

Кокаином парализуются, наряду с болевоспринимающими, и другие чувствительные нервные окончания. Виды чувствительности исчезают в следующем порядке: ощущение боли, температурная чувствительность и наконец — восприятие давления.⁶ Так же, как оконча-

¹ O. Gros, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62, S. 380, u. Bd. 63, S. 80.

² Overton, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1897, Bd. 22.

³ Labes, Bioch. Zeitschr., 1922, Bd. 130, S. 14; R. Höber, Phys. Chemie d. Zelle etc., Leipzig 1922, S. 582.

⁴ О возможности вызвать анестезию кожи с помощью электрофореза местными анестезирующими см. Rein, Zeitschr. f. Biol., 1924, Bd. 81, S. 140.

⁵ Gradenwitz, Inaug.-Diss., Breslau 1898.

⁶ Hacker, Zeitschr. f. Biol., 1914, Bd. 64, S. 189.

ния осязательных нервов, анестезируются вкусовые и обонятельные нервы. ¹ Если подействовать аммиаком на слизистую носа кролика, то нормально наступает экспираторная остановка дыхания. Этот рефлекс, вызываемый раздражением чувствительных окончаний тройничного нерва в слизистой носа, выпадает после кокаинизации слизистой. Советовали предотвращать кокаинизацией рефлекс, мешающий ингаляционной анестезии, а также икоту. ² Для операций на гортани, в носу и т. д. большое значение имеет то обстоятельство, что работа оператора облегчается устранением не только боли, но и рефлексов.

При проводниковой анестезии вещества группы кокаина проникают в мягкотную оболочку, вступают в контакт с нервными стволами и прекращают проводимость нервных волокон. В опыте на животном лучше всего проверять проводниковую анестезию на седалищном нерве. Нерв при этом в одном месте погружают в анестезирующий раствор и раздражением периферии проверяют исчезновение чувствительного проведения.

Проводящие пути тем доступнее для прерыва проводимости, чем тоньше их соединительнотканная оболочка. Поэтому тончайшие концевые нервные волокна почти так же сильно подвергаются воздействию кокаина, как и самые окончания. В более крупные нервные стволы анестезирующее вещество проникает медленнее. Поэтому для анестезии нервных стволов концентрация раствора кокаина должна быть крепче. Но при эндоневральной инъекции анестезия сразу наступает уже при введении даже очень разведенных растворов.

Когда вещества, действующие подобно кокаину, наносятся на смешанный нерв, то они быстрее прерывают чувствительную проводимость, чем двигательную. Предельная оглушающая концентрация для чувствительных нервов лежит гораздо ниже, чем для двигательных. ³

Подобно различию в реакции двигательных и чувствительных нервных окончаний на разные яды (например двигательные окончания гораздо чувствительнее к кураре, а чувствительные к кокаину), надо такое же различие принять и для различных видов волокон.

Можно привести и другие примеры различной реакции двигательных и чувствительных нервов. Так, например, аммиак является сильным раздражителем для чувствительных нервных стволов в ране и вызывает сильнейшую боль, а на двигательную проводимость он почти совсем не влияет. ⁴

Однако в стволе блуждающего нерва центробежные, тормозящие сердце волокна теряют после смазывания раствором кокаина свою проводимость раньше, чем центробежные, рефлекторно влияющие на кровообращение и дыхание; ⁵ в n. ischiadicus сосудорасширяющие — раньше, чем сосудосуживающие.

Большая восприимчивость чувствительных волокон к кокаину представляет собой почти общее правило, так как такое же различие в отношении к действию

¹ Вкус — см. Schor, Journ. of Physiol., 1892, vol. 13, S. 191; обоняние см. Zwaardemaker, Fortschritte der Medizin, 1889, Bd. 7, S. 481.

² Lichtenstein, Kl. Woch., 1928, Nr. 12.

³ Alms, Dubois' Arch., 1886; Kochs Zbl. f. kl. Med., 1886, Bd. 7, S. 793; Dixon, Journ. of Physiol., 1905, vol. 32, p. 87; Santesson, Festschrift für Hammarsten, 1906.

⁴ Grützner, Pflüg. Arch., 1894, Bd. 58.

⁵ Dixon, Journ. of Physiol., 1905, vol. 32, p. 87.

яда обоих видов нервов встречается при введении анестезирующих средств — эфира и хлороформа, а также аконитина.¹ Даже чувствительные элементы спинного и головного мозга проявляют по сравнению с двигательными большую чувствительность к ядам. Эфир и хлороформ парализуют чувствительную сферу большого мозга (Hitzig) и чувствительную зону рефлекторной дуги в спинном мозгу (Bernstein) раньше, чем угасает двигательная возбудимость (стр. 150). Думали, что разницу в реакции чувствительного и двигательного нервного проведения по отношению к парализующим ядам можно объяснить допущением, что имеется различная восприимчивость, с одной стороны, *центров рефлексов и чувствительности*, а с другой — *исполнительных органов*, не принадлежащих к нервной системе.² При этом допущении следовало бы считать, что наркоз проводящего нерва ослабляет притекающее к нему возбуждение как раз до подпороговой величины; это, однако, противоречит закону «все или ничего» ■ применении к наркозу нервов.³

Сам кокаин и некоторые его заместители, как новокаин, совсем не раздражают тканей. Другие вещества этой группы, как ортоформ, стоваин и алипин (Alupin), не совсем свободны от такого побочного действия.

При местном действии кокаина, наряду с чувствительными нервами, затрагиваются только *сосуды*. Практически особенно ценное качество кокаина состоит в том, что он суживает сосуды и поэтому при контакте с анестезируемой тканью сильно уменьшает содержание в ней крови. Гиперемизированные и воспалительно набухшие ткани бледнеют, что для многих терапевтических вмешательств очень ценно. Анемия поддерживает также анестезию, так как вследствие этого кокаин всасывается медленнее и дольше задерживается на месте его применения. Благодаря своему сосудосуживающему действию кокаин имеет преимущество почти перед всеми замещающими его средствами.

Благоприятное действие кокаина на сосуды с выгодой усиливается *прибавлением адреналина*. При комбинации обоих средств, благодаря синергическому действию их на сосуды, усиливается и анестезирующее действие.⁴ С другой стороны, кокаин сенсibiliрует сосудосуживающие симпатические окончания к адреналину; так же, хотя и не столь сильно, действует новокаин.⁵

Заместители кокаина, как, например, новокаин, или не действуют на сосуды и позволяют полностью проявляться сосудосуживающей силе адреналина или же они расширяют сосуды, противодействуя адреналину. Это — недостаток многих, ■ остальном пригодных, замещающих кокаин, веществ.

Побочное действие группы кокаина на центральную нервную систему проявляется у различных членов группы по одному и тому же

¹ Pereles u. Sachs, Pflüg. Arch., 1882, vol. 52; Joteyko et Stefanowska, Ann. Soc. Roy. des sc. méd., Bruxelles 1901, vol. X.

² Winterstein, Die Narkose, Berlin 1926, S. 70/71; Stovain, кроме того, легче парализует двигательные волокна; Boeminghaus u. Kochmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, vol. 141.

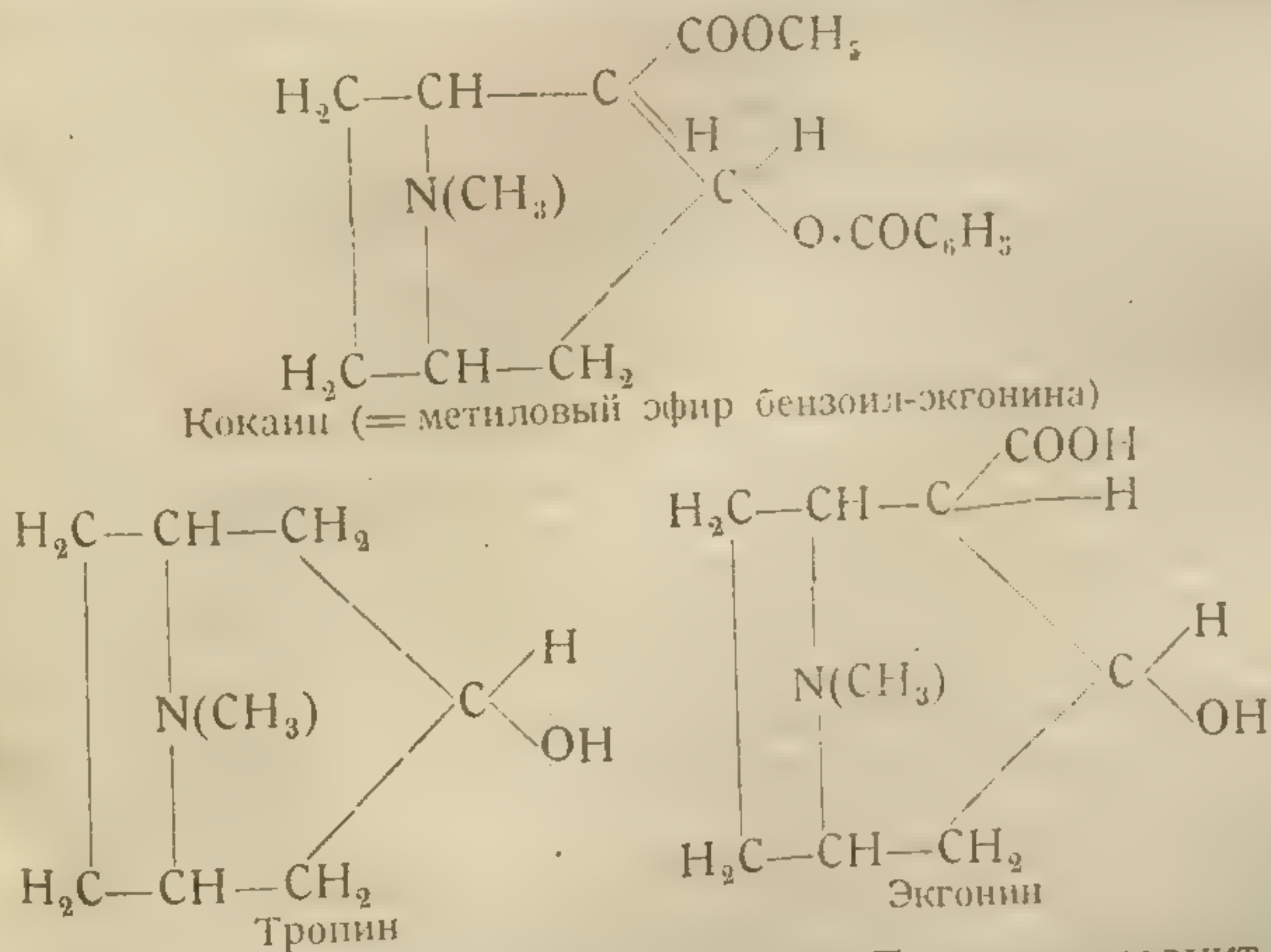
³ Mansfeld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 131.

⁴ Braun, Die örtliche Betäubung (Местное оглушение), VI. Aufl., 1921.

⁵ Fröhlich u. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62, S. 159; но никакое другое из замещающих средств: Tainter, Quart. Journ. Path. and Pharm., 1930, vol. 3., и Wirta. Tainter, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1932, vol. 44.

типу парализующего действия на высшие центры: потеря сознания, клонико-тонические судороги и паралич дыхания. Свойственное кокаину действие на симпатический нерв у замещающих веществ более или менее отступает на задний план. Это относится, например, к расширению зрачка и повышению температуры после кокаина, отсутствующим после новокаина, стоваина и др. Все члены кокаиновой группы при внутривенном введении больших доз почти моментально вызывают сильное падение кровяного давления, основанное на параличе центров иннервации сосудов (сосудодвигательного центра). В еще больших дозах они действуют как парализующие сердце яды. Кокаин является исключением в том смысле, что небольшие дозы его вызывают повышение кровяного давления благодаря центральному возбуждению вазомоторов.¹

Кокаин — эфироподобное соединение, распадающееся под влиянием расщепляющих средств на экгонин, бензойную кислоту и метиловый спирт. Экгонин — это тропин-карбоновая кислота, следовательно отличается от тропина, образуящегося вместе с троповой кислотой при расщеплении атропина, как ядро этого алкалоида, только замещением одного водорода карбоксильной группой. Таким образом атропин и кокаин по своему строению очень близки друг к другу.



Кокаин легко расщепляется щелочами. Так как продукт расщепления недейтелен, растворы кокаина при их стерилизации, особенно в стеклянных сосудах, отдающих щелочь, теряют свое анестезирующее действие. Также при продолжительном стоянии в этих условиях растворы кокаина становятся менее деятельными.

¹ E. Berthold, Med. Zbl., 1885, Bd. 23; Kamenzove, Arch. int. de Pharm. et de Thér., 1911, vol. 21. Не рефлекс ли это с sinus caroticus? Ср. C. Heymans, Wien. kl. Woch., 1931, Nr 22.

Биологическим методом установлено, ¹ что растворы кокаина устойчивы против часового нагревания до 100° при такой именно кислотности раствора, когда р-нитрофенол перестает давать желтое окрашивание, но очень чувствительны при нейтральной или слабощелочной реакции; они разлагаются и при более сильной кислотности. Только в пределах малой кислотности прибавка кислоты предохраняет растворы от разложения при стоянии месяцами.

Для внутреннего употребления кокаин не годится из-за опасности развития влечения к нему, да к тому же без него можно обойтись. И для инфильтрационной, а также для люмбальной анестезии больше подходят менее ядовитые средства. Для анестезии слизистых оболочек (глаз, глотка, гортань и т. д.) применяются с осторожностью 2—10% растворы. Максимальная доза 0,05 pro dosi (=10 капель 10% раствора!), 0,15 pro die (по ФVII высшие приемы 0,03 pro dosi и 0,12 pro die *).

При прямой венозной инъекции или при исследовании на изолированном органе кокаин проявляет себя еще как *сердечный яд*. ² Ehrlich ³ обратил внимание на то, что после острого или подострого отравления кокаином у мышей наблюдается *увеличение печени с вакуолярной дегенерацией*.

Кокаин в дозах, возбуждающих нервную систему человека, влияет на работу скелетных мышц, подобно тому как алкоголь влияет на произвольную мышечную иннервацию. ⁴ После больших доз сократительная способность *мышц* понижается до полного паралича, ⁵ так же, как после соответствующего отравления новокаином, перкаином и т. д. Если даже не считать наступающих при отравлении судорог, кокаин действует на *тепловой баланс* как симпатически возбуждающий яд, повышая температуру тела.

Начальные симптомы действия при постепенном всасывании такие же, как при жевании Соса — явления возбуждения психики, сопровождающиеся симптомами возбуждения n. sympathici.

До того как стала известна большая опасность кокаинизма, пытались использовать это действие путем введения кокаина *внутрь* при состоянии депрессии, особенно при явлениях лишения у морфинистов. Теперь прописывание кокаина для внутреннего употребления почти всегда нужно рассматривать как врачебную ошибку. ⁷

Отравление начинается с начального возбуждения, наряду с которым в последующем развивается паралич центральной нервной системы. Чем сильнее отравление, тем больше преобладают явления паралича. После самых малых доз у более высокоорганизованных подопытных животных наблюдаются явления возбуждения коры большого мозга: беспокойство, галлюцинации и потребность в движениях.

¹ Rippe, Arch. d. Pharmacie, 1920, vol. 258.

² Ср. Kochmann, Pflüg. Arch., 1921, Bd. 190, S. 158.

³ P. Ehrlich, D. med. Woch., 1890, S. 717.

⁴ Mosso, Pflüg. Arch., 1890, Bd. 47, S. 553.

⁵ О понижении сократительной способности мышц и сердца ср. E. Meyer u. Weiler, Münch. med. Woch., 1916, S. 1525; 1917, S. 1569; Liljenstrand u. Magnus, Pflüg. Arch., 1919, Bd. 76, S. 168; Fröhlich u. H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 87, S. 173; Frank u. Katz, ibid., 1921, Bd. 90, S. 149; Schüller u. Athmer, ibid., 1921, Bd. 91, S. 125.

⁶ О новокаине: Menzel, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1930, Bd. 71; о перкаином: Geßner u. Naumeier, Schmerz u. Narkose etc. (Боль и наркоз и т. д.), 1930.

⁷ Ср. C. Jacoby, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 159.

И у человека после всасывания едва действующих доз, после 0,04—0,08 г подкожно — в зависимости от индивидуальной чувствительности — наступает выраженная эйфория, стремление к движению и разговору с преходящим ускорением пульса. Течение ассоциаций облегчается, и пробуждается обманчивое чувство повышенной силы и работоспособности. Все это способствует злоупотреблению кокаином, как это было в обычае у древних перуанцев, а теперь распространилось по всему свету. Как следствие неумеренного употребления, у жующих Соса описаны расстройства пищеварения, исхудание и анемия, в тяжелых случаях — психические расстройства и маразм.¹

В легких случаях отравление ведет к бледности лица, страху, головокружению, блеску глаз и живому беспокойству со склонностью к спутанности (*кокаиновое опьянение*). В тяжелых случаях дело доходит до выраженного потемнения сознания с бредом и спазмом глотки. Одновременно наблюдается чрезвычайная бледность, ускорение пульса, расширение зрачка и экзофтальмус (см. по этому поводу отношение действия кокаина к адреналину, стр. 219). У человека могут наступать состояния буйства и эпилептиформные судороги.

Действие отравляющих доз в опыте на высших животных характеризуется смесью расстройства сознания и приступов клонических судорог. К первым симптомам, дольше всего сохраняющимся, относится расширение зрачка, обусловленное раздражением окончаний симпатического нерва в радужной оболочке. Пульс учащен вследствие возбуждения ускоряющих нервов сердца (*accelerantes*), температура тела повышена. По большей части наступают затем клонические судороги, за которыми следует стадия паралича с глубокой комой. При смертельных дозах совершенно внезапно падает кровяное давление вследствие паралича сосудодвигательного центра, и смерть наступает от остановки дыхания. Клонические судороги являются корковыми, потому что они выпадают после экстирпации коры² и отсутствуют у новорожденных животных, у которых область коры еще невозбудима.

Течение отравления при очень быстром всасывании, например из ран слизистой (воспаления слизистой пузыря, глотки) или после подкожного или внутримышечного введения 0,2—0,3 *Cocaini hydrochlorici* и т. д., отличается от описанной картины отравления. В таких случаях она может быть очень бедна симптомами, отравленные сейчас же впадают в обморок, лицо становится очень бледным и при непродолжительных судорогах смерть может наступить в несколько минут.³

Легкие отравления проходят без посторонней помощи, в тяжелых случаях, когда резкие судороги угрожают жизни, удается подавить

¹ Cp. v. Bibra, *Die Genußmittel u. der Mensch*, Nürnberg 1855.

² Feinberg u. Blumenthal, *Berl. kl. Woch.*, 1887, S. 166; cp. Tumass, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1886, Bd. 22, S. 107; Morita, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1915, Bd. 78, S. 208.

³ Сводка данных об отравлении кокаином из более старых врачей приводится у E. Falk, *Ther. Monatsschr.*, 1890, S. 517; E. Joel u. F. Fränkel, *Cocainismus*, Berlin 1924; *Therapie d. Gegenwart*, 1925; H. W. Maier, *Kocainismus*, Leipzig 1926; Wolff, *D. med. Woch.*, 1928, Nr. 1—10.

их снотворными средствами, как натрий-веронал или хлоралгидрат, и спасти жизнь.¹ Насколько возможно, конечно, нужно стараться воспрепятствовать дальнейшему всасыванию яда, например при инъекции в конечность — перевязать последнюю, охладить место инъекции или при восприятии яда с доступных ему слизистых оболочек — промыть их и удалить еще не всосавшиеся его остатки.

Повторное применение легко приводит к кокаинизму, т. е. к хроническому злоупотреблению. Кокаинизм приобрел возрастающее значение для культурных стран Европы,² где нюхание кокаина особенно развито в больших городах. Прежде последствиям хронического кокаинизма подвергались главным образом морфинисты вследствие неразумной попытки отучения от морфия с помощью кокаина. К ним присоединились теперь психопаты и дегенераты, стремящиеся вызвать повторными дозами эйфорию и галлюцинаторные состояния возбуждения. При нюхании кокаина нередко прибегают к дневным дозам в 0,5 и до 1,0—2,0 (в отдельных дозах по 0,05—0,07). При первых дозах по большей части мешает побочное действие и только следующие действуют эйфорически.

Повидимому верно то, что, в отличие от морфина, злоупотребление кокаином не всегда связано с повышением дозы. По крайней мере кокаинисту, в противоположность морфинисту, даже после длительной паузы достаточно опять той же дозы. И в опыте на животных не удалось добиться повышения выносливости длительным введением кокаина.³ Но в противоположность этому индивидуальная чувствительность к кокаину с самого начала очень различна.

Единственно действительная терапия кокаиниста состоит в лишении его яда, которое можно провести внезапно; явления воздержания больше психического, чем *физического* характера.

Для того чтобы избежать опасности кокаинизма, надо отказаться от прописывания с терапевтическими целями содержащих кокаин порошков от насморка и запретить применение содержащих кокаин средств, например тривалина (Trivalin) при морфинизме. Можно надеяться, что распространение кокаинизма будет ограничено введением новых замещающих кокаин средств, могущих полноценно заменить

¹ Hofvendhal, Monatschr. f. Ohrenheilkunde, 1921, Bd. 55, u. Bioch. Zeitschr., 1921, Bd. 117, S. 55.

По Santesson'y, кокаин очень сильно обезвреживается прибавкой фенол-уретана; соответствующий раствор 0,34% хлористого кокаина и 0,15% фенол-уретана употребляется в Швеции как альбромин (Albromin), Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 118.

² Cp. Mc. Iver u. Price, Journ. Amer. med. Assoc., 1916, vol. 66, p. 476; Joël, Ther. d. Gegenw., 1922, S. 247; ibid., 1923; Med. Klinik, 1923, Nr. 24; очень подробно E. Joël u. F. Fränkel, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 1924, Bd. 25; ulcus septi (язвы перегородки) у нюхающих кокаин: G. Bonvicini, Jahrb. f. Psych. u. Neurol., 1924, Bd. 44; Pulag, Med. Klin., 1922, S. 399; Hans W. Maier, Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psych., 1921, Bd. 11, S. 142; Hunziker, Schweizer Ärztezeitung, 1922, Nr. 45.

³ Grode, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 67, S. 172.

его и в той области применения, где от него врачам нельзя отказаться (ларингология, урология и т. д.), но не обладающих опасностью вызывания эйфории.¹

После того как было установлено строение кокаина и удался его синтез,² выявилась возможность выяснения *стереоизомерии* в молекуле кокаина. Мыслимы четыре право- и четыре левовращающих, а также четыре рацемических соединения, часть которых получена синтетически. Соответственно взаимному пространственному расположению частичных группировок различают нормальный ряд и псевдоряд кокаинов и в каждом из них еще изомерные оптически право- и левовращающие соединения. Естественный алкалоид из листьев — это левый кокаин нормального ряда. Правовращающий изомер из псевдоряд *d-ψ*-кокаин — «псикаин» (*psicain*) — обладает существенными преимуществами. При прямом контакте с нервными элементами он оказался приблизительно вдвое действительнее кокаина из листьев. При подкожном применении переносится больше чем двойная доза без явлений отравления. Эта меньшая ядовитость при всасывании из подкожной клетчатки есть результат более легкого разрушения в тканях, потому что при внутривенном введении никакой разницы не оказывается.

Кроме своей меньшей ядовитости, в остальном *d-ψ*-кокаин одинаков с кокаином из листьев и разделяет с ним его хорошую способность проникать в ткани. Только симпатикотропное действие кокаина выражено слабее; нет расширения зрачков, а сосуды даже немного расширяются.³

Исходя из знаний о строении кокаина и путем систематического изучения вопроса, от каких групп в молекуле и от какого их взаимоотношения зависит действие на чувствительные нервные окончания, достигли *синтетического получения замещающих кокаин веществ*. Они применяются, в общем, в тех же концентрациях, менее ядовиты, дешевле, могут быть стерилизованы в растворе и лучше сохраняются, но зато и слабее действуют, чем кокаин. Они зачастую могут заменить естественный алкалоид или дополнить его при некоторых показаниях.

Кокаин расщепляется кислотами и щелочами на основание *экгонин* (тропинкарбоновую кислоту), *метиловый спирт* и *бензойную кислоту*.

Бензоил-экгонин не действует местно-анестезирующе. Неэтеризированная *кислая карбоксильная группа* мешает наступлению анестезии. Она должна быть замкнута введением метила или, что все равно, другого гомологичного алкила.⁴ Тропакокаин из явайских листьев *Coca* является дериватом псевдотропина, в котором, в противоположность *экгонину*, свободная карбоксильная группа отсутствует; соответственно этому анестезирующее действие имеется.

Метилэкгонин недействителен. Анестезирующее действие получается только после образования эфира с бензойной кислотой. Уже давно выяснили,⁵ что введение бензоила не может быть заменено

¹ E. Rost, Therapie d. Gegenwart, 1906, S. 122; L. Lewin, Vortrag, Berlin, Ges. f. Gesundheitspflege, Febr. 1923. При лечении глаз незаменим никаким из известных до 1928 г. средств; E. Marx и сопр., Kl. Monatsbl. f. Augenheilk., 1928, Bd. 81.

² Willstätter дает в Münch. med. Woch., 1924, Nr. 26, историю своих исследований по синтезу кокаина.

³ Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 90, S. 111; Björkman, Wiberg u. Santesson, Scand. Arch. Psych., 1926, Bd. 47.

⁴ Poulson, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1890, Bd. 27, S. 301.

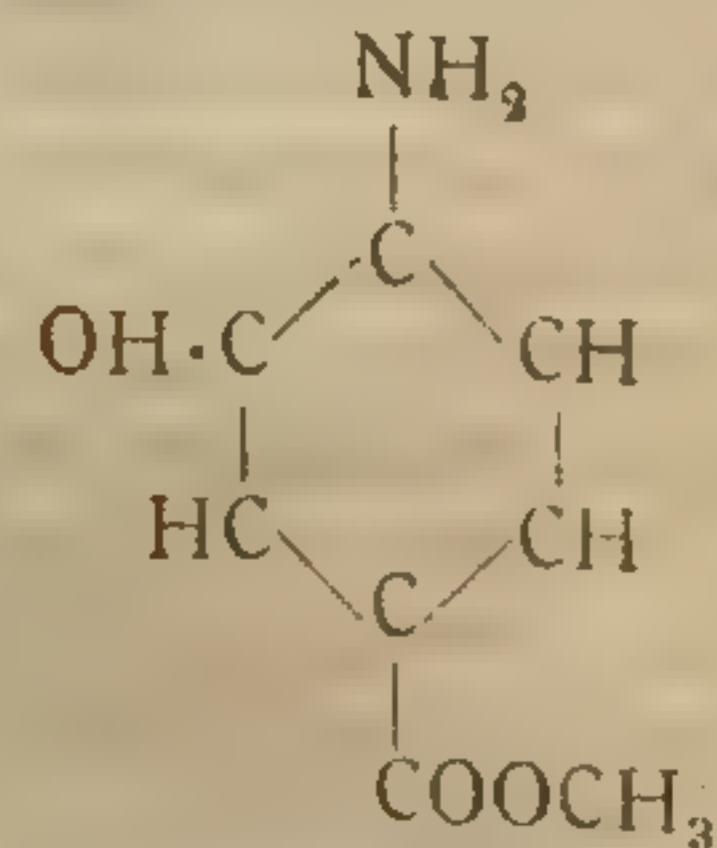
⁵ Fiehehne, Berl. kl. Woch., 1887, S. 107; Ehrlich u. Einhorn, Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft, 1884, S. 1870.

каким-либо другим кислотным остатком, что он действует как «анестезиофорная» (несущая анестезию) группа. Введение других ароматических остатков ослабляет действие, а замещение алифатической группой снимает его.

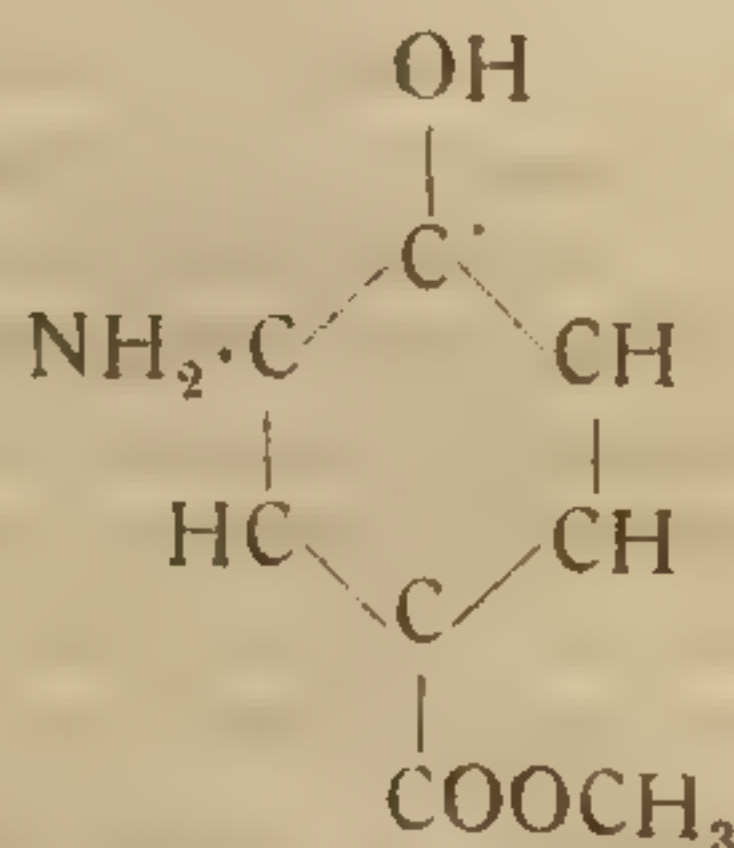
Экголиновые эфиры других кислот в листьях *Coca*, т. е. недействительные сопутствующие алкалоиды кокаина, могут быть поэтому сделаны действительными, если их перевести в эфиры бензойной кислоты.¹ Далее, значение бензоильной группы выяснилось также благодаря открытию *тропакокаина* (*Tropacocain*) в явайских листьях *Coca*, в которых основное ядро, псевдотропин, т. е. стереоизомерная форма тропина, эфирно связана также с бензоильной группой. Действительно, удалось показать, что и другие бензоилированные алкалоиды, например бензоил-тропин, действуют местно-анестезирующе. Отсюда следует, что кокаиновое действие имеет место при соединении известных содержащих азот основных компонентов с бензоильной группой.

Все дальнейшие исследования показали, что именно дериватам бензойной кислоты свойственна способность анестезировать.²

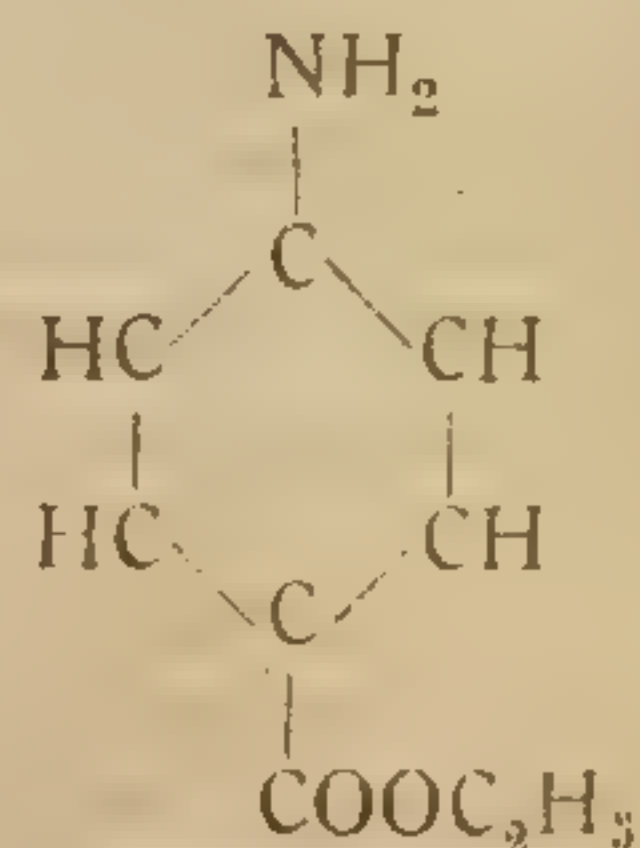
Сначала были испытаны просто построенные дериваты бензойной кислоты — $C_6H_5 \cdot COOH$ — и оксибензойной — $C_6H_4 \cdot OH \cdot COOH$, в которых сложные азотсодержащие основные комплексы кокаина, тропококаина и т. д. были замещены аминогруппой. Таким образом дошли до веществ *ряда ортоформа* (*Orthoform*).³ Эти соединения применяются как болеутоляющие порошки-присыпки, но не годятся для инъекций из-за своей малой растворимости и раздражающих тканей свойств.



Метилловый эфир
р-амидо-т-окси-
бензойной кислоты,
или ортоформ



Метилловый эфир
т-амидо-р-окси-
бензойной кислоты,
или нейортоформ



Этиловый эфир
р-аминобензойной
кислоты, или ане-
стезин

Дальнейшие члены этого ряда — лучше растворяющийся *анестезин* (*Anästhesin*)⁴ (0,3 до 0,5 per os и в 5% растворе — наружно) — этиловый эфир парааминобензойной кислоты, так же, как нерастворимый и применяемый в виде порошка *пропезин* (*Propäsin*) — пропи-

¹ Einhorn, Münch. med. Woch., 1911, Nr. 4.

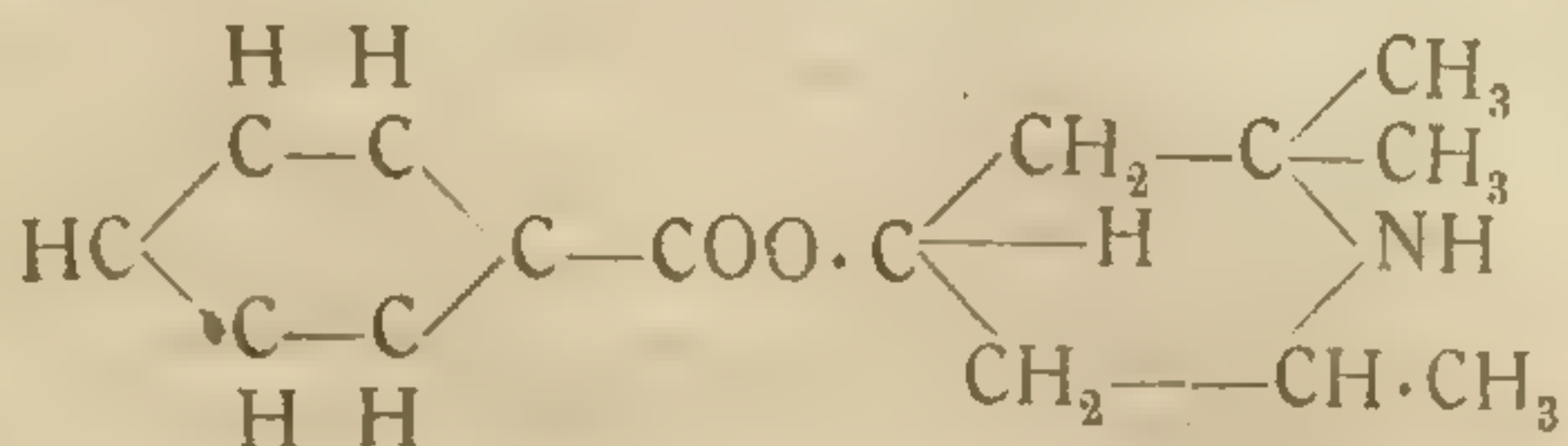
² Einhorn, Liebigs Annalen, 1900, Bd. 311; 1902, Bd. 325; 1908, Bd. 359.

³ Einhorn u. Heinz, Münch. med. Woch., 1897, Nr. 34.

⁴ Ср. об этом Dunbar, D. med. Woch., 1902, Nr. 20; v. Noorden, Berl. kl. Woch., 1902, Nr. 17; Spieß, Münch. med. Woch., 1902, Nr. 39.

ловый эфир парааминобензойной кислоты и циклоформ (Cycloform) — изобутиловый эфир парааминобензойной кислоты.

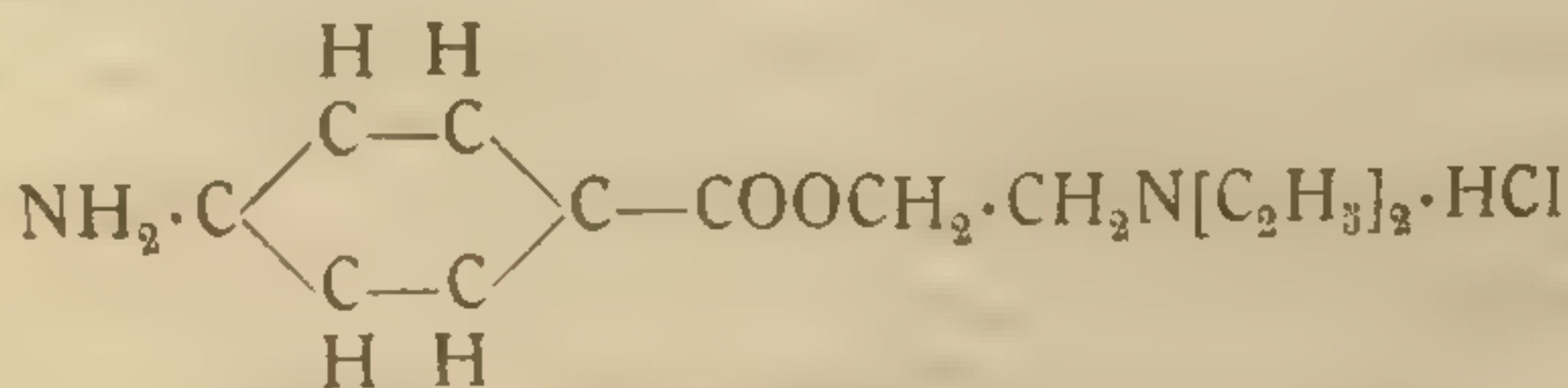
Сюда же нужно причислить и ранее предложенные *эйкаины* (Eucain). β -эйкаин есть бензойный эфир триметил-оксипиперидина, лактат β -эйкаина.



Бензоил-триметилноксипиперидин — эйкаин β

Он достаточно растворим и имеет применение как хорошее анестезирующее средство, наряду с кокаином и новокаином.

Новокаин (Novocain) есть солянокислый *p*-аминобензоил-диэтиламиноэтанол: ¹

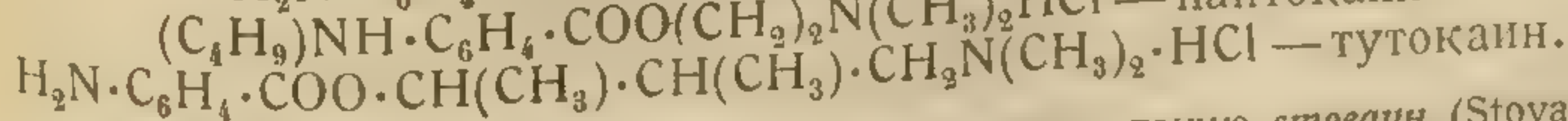
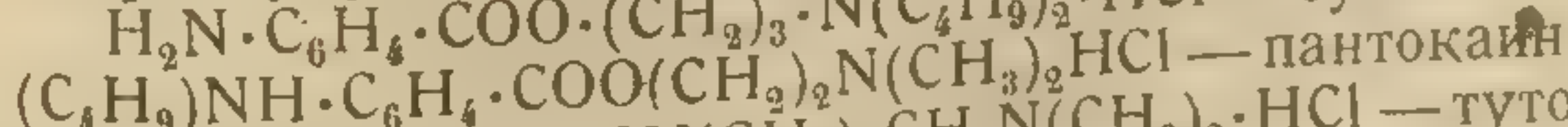
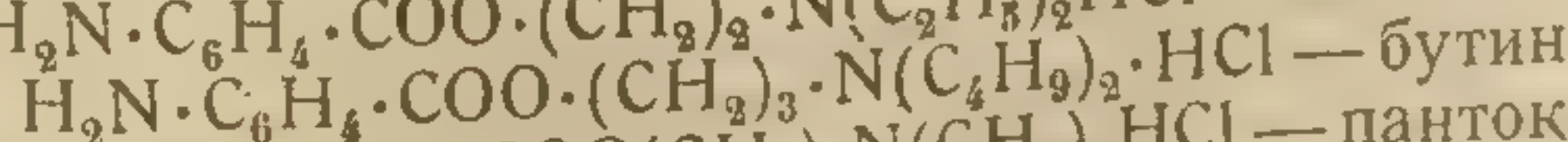
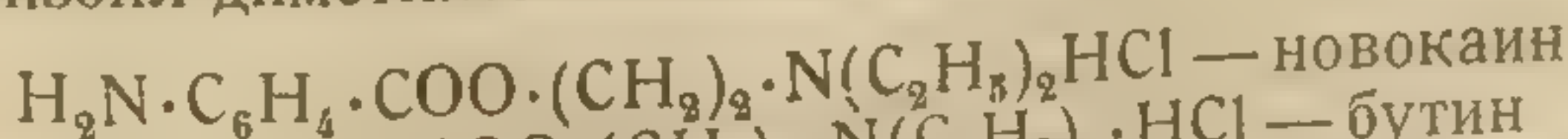


Ларокаин (Larocain) есть *p*-аминобензоил-диэтиламино-пропанол. ²

В Америке применяется сходно построенный *бутин* (Butin); это солянокислый *p*-аминобензоил-дибутиламино-пропанол (по Soliman — не солянокислый, а сернокислый *).

Пантокаин (Pantocain) ³ есть солянокислый *p*-бутиламино-бензоил-диметил-амино-этанол.

И *тутокаин* (Tutocain) ⁴ близок к новокаину — это солянокислый *p*-амино-бензоил-диметиламинометил-бутанол.



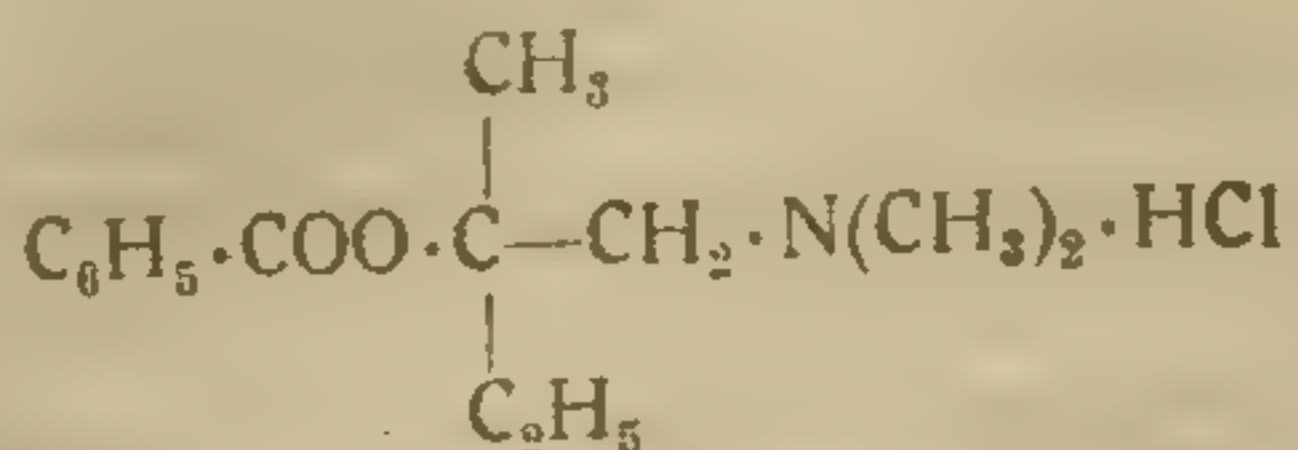
К бензойным эфирам аминоалкоголей принадлежат также *стоваин* (Stovain) и *алипин* (Alupin). В них бензойная кислота находится в эфирной связи с производными пентанола (-амиленгидрата), в который стовање введена одна диметиламиногруппа, а в алипине такое же замещение произведено два раза. Алипин применяется наружно в 2—10% растворе.

¹ Einhorn, Ber. d. deutsch. chem. Ges., 1894, Bd. 27, S. 1873.

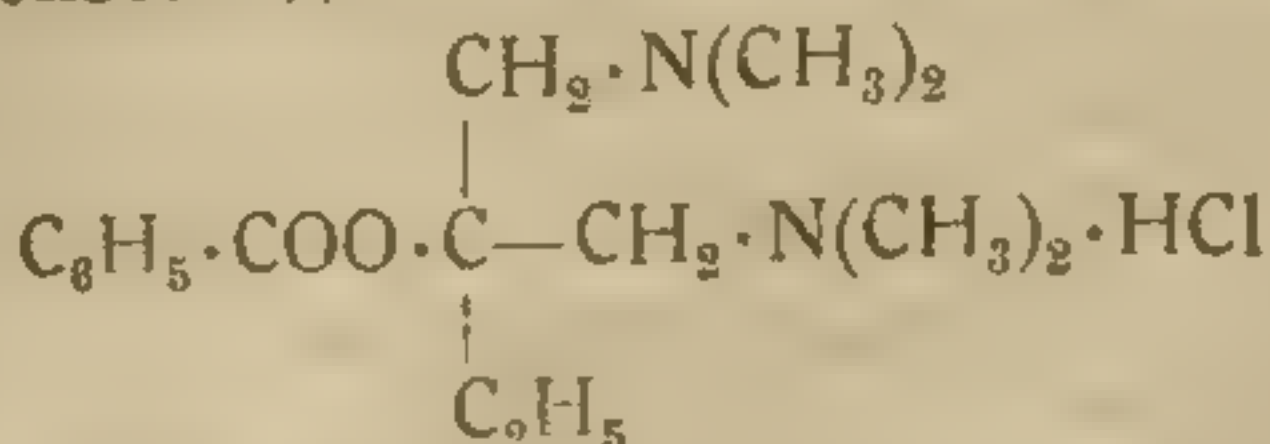
² Fromherz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 158; Dietrichs, ibid., 1931, Bd. 161.

³ Fussgänger-Schumann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 160; Laubender u. Ost, ibid., 1932, Bd. 165.

⁴ Schulemann, Kl. Woch., 1924, Nr 16; по Wagner'y (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 109), тутокаин превосходит кокаин как при инфильтрационной, так и при поверхностной анестезии. Более старые данные сведены в Jahresberichte, 1924.

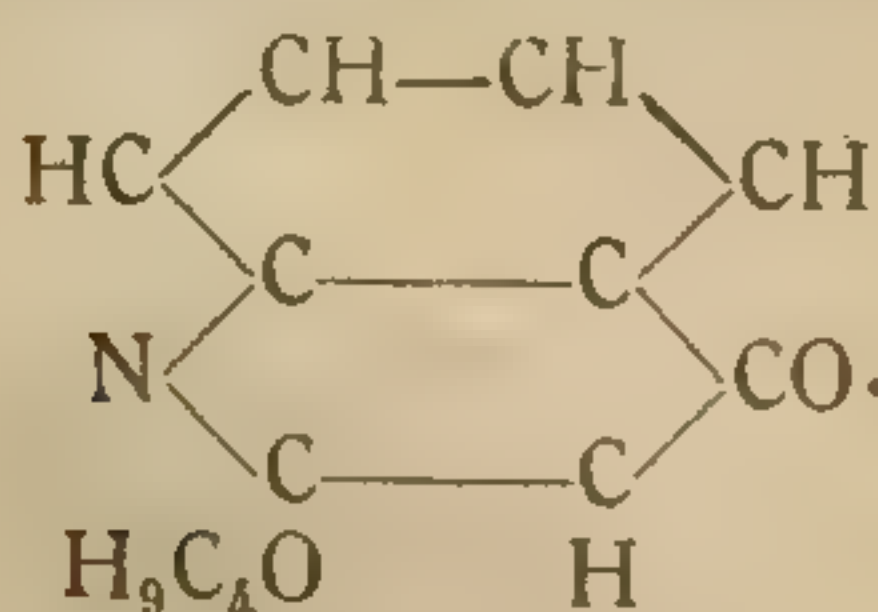


Хлоргидрат бензоил-диметил-амино-пентанола-стоваин



Хлоргидрат бензоил-тетраметил-диамино-пентанола-алипин

Иное строение имеет *перкаин* (Percain)¹ — хлоргидрат эфира диэтилэтилендиамина и бутилоксицинхониновой кислоты; указывают, что он значительно превосходит силой и длительностью членов группы кокаина и при поверхностной и при инфильтрационной анестезии. Он образует кристаллы без вкуса и запаха, легко растворяется в физиологическом растворе поваренной соли с нейтральной реакцией.



$\text{CO} \cdot \text{HN} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{HCl}$ — перкаин (Percain, американский Nupercain)

Пантезин (Panthesin), метансульфонат диэтиллейцинового эфира и парамидобензойной кислоты. Указывают, что он представляет хорошее замещающее кокаин средство, но достаточных сведений о нем еще нет.²

Сравнение различных замещающих кокаин веществ по силе и длительности³ их действия очень затрудняется различиями во всасывании, а также в химическом разрушении: и то и другое зависит от способа и места введения, от взятого для опыта вида животного и многих побочных обстоятельств. Из многочисленных, часто противоречивых данных, полученных при различных исследованиях, можно сделать следующую сводку средних величин для того, чтобы хотя бы и нечетко различить и оценить эти вещества (рис. 8).

Более высокая по сравнению с новокаином и даже с кокаином ядовитость некоторых из этих веществ (как, например, голокаина

¹ Uhlmann, Narkose u. Anästhesie, 1929, H. 6; Laubender, D. med. Woch., 1930, Nr. 39; O. Gessner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 168.

² Rothlin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929; Geßner — ibid.

³ Marshall, Festschrift zum 500-jähr. Jubiläum d. Univ. St. Andrews, 1913; Brocq, Brit. med. Journ., March. 1909, получил при подкожной инъекции мышам и кроликам почти те же цифры; Hatcher a. Eggleston, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1919, vol. 13, p. 433; Hoffmann u. Kochmann, Beitr. zur kl. Chir. 1914, Bd. 91; Macdonald a. Israels, Journ. of Pharm. a. exp. Ther. 1932, Bd. 44 (другой вид сравнения, те же результаты); Wahl a. Knoeffel (перкаин), Proc. Soc. exp. Biol., 1932, vol. 29; Gessner, Klenke u. Wurbs, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 168; хорошая сводка: Hirschfelder u. Bieter, Physiol. Reviews, 1932, vol. XII.

и перкаина) уравнивается сравнительно еще более высокой анестезирующей силой.

Псикаин N — это нейтрально реагирующий псикаин-натрий-тарtrat, анестезирующий лучше, чем простой кисло-реагирующий псикаин-тарtrat; применяется наружно в 0,2—5,0% растворе.

Тропакокаин обладает гораздо более кратковременным действием, чем кокаин. Если его применять при одновременном перерыве тока крови наложением жгута или одновременном охлаждении тканей, то это пригодное анестезирующее средство. Но оно легко вызывает отек тканей, гиперемию и снимает местное действие адреналина. Ядовитость его существенно меньше, чем у кокаина. Особенно под-

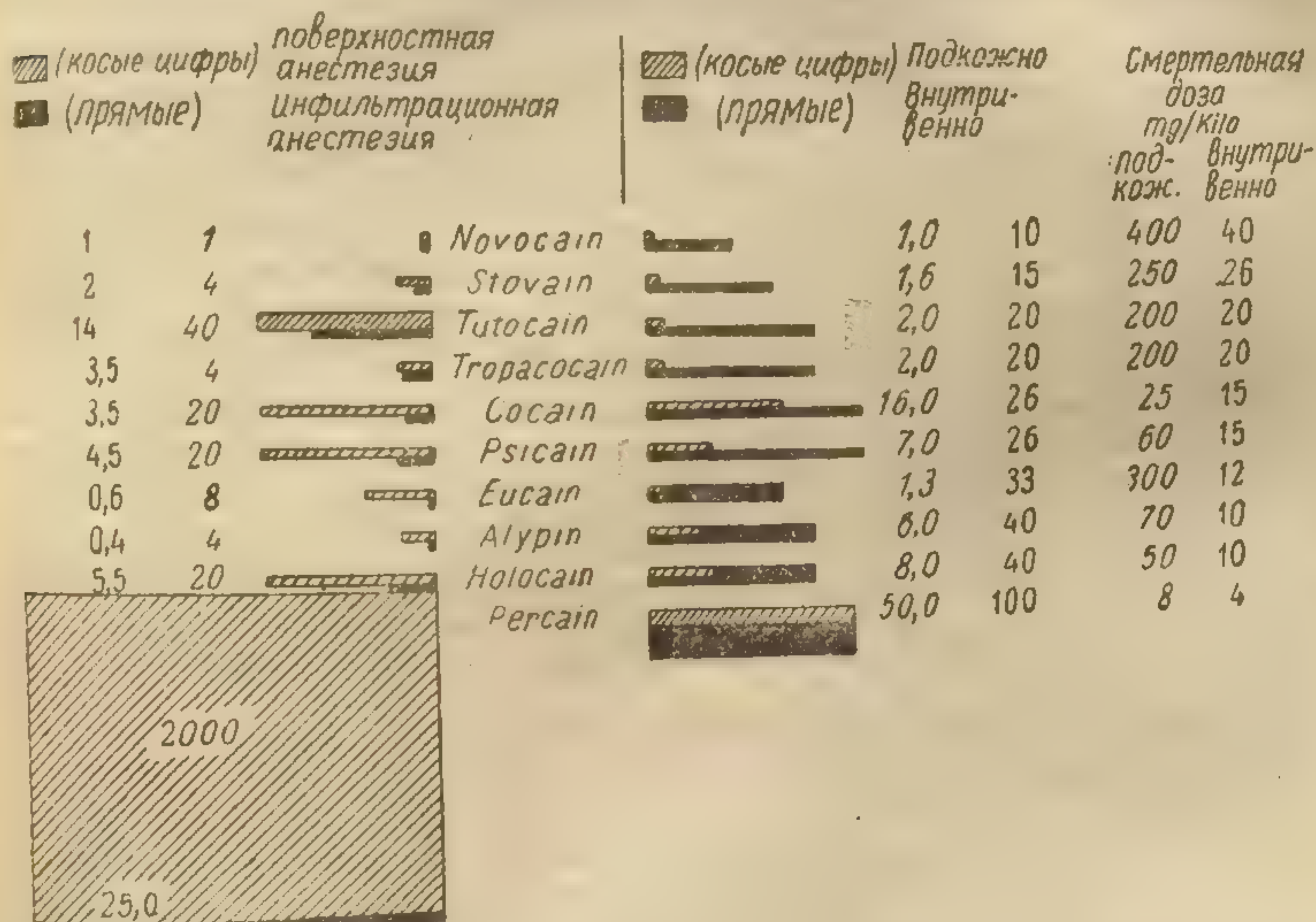


Рис. 8. Местные анестезирующие; сравнительная таблица силы местного анестезирующего действия, ядовитости и смертельных доз; округленные средние цифры из приводимых различными авторами, часто — очень различных цифр; таблица может дать только очень грубую оценку действия анестезирующих.

ходящим оказался для люмбальной анестезии (1½ см³ 5% раствора). В глазу (3—5%) тропаккокаин вызывает только слабый мидриаз и не оказывает раздражающего действия. Для анестезии гортани употребляется 10—20%.

Эйкаин при постепенном всасывании также менее ядовит, чем кокаин, потому что легко расщепляется и обезвреживается. Эйкаин, так же как стоваин и алипин, имеет тот недостаток, что вместо анемии вызывает гиперемию, а так как его приходится применять в больших концентрациях, чем кокаин, он не совсем безвреден для тканей. Для глаз — в 20% растворе, для остальной поверхностной анестезии в 1—10%, а для инфильтрации и эндоневральной инъекции — в 0,1% растворе.

Солянокислый стоваин, растворы которого обладают слабокислой реакцией, не совсем безвреден для тканей, потому что в щелочно-углекислом растворе выпадает трудно-растворимый карбонат основания стоваина; карбонат гомологичного алипинового основания остается в растворе и поэтому меньше раздражает ткани, чем стоваин. Оба применяются наружно в 2—10% растворе.

Новокаин почти совсем вытеснил кокаин в инъекционной анестезии, но для поверхностной анестезии он не подходит.¹ Он не вызывает повреждения тканей и местной гиперемии, так что хорошо переносится с адреналином и, подобно кокаину, сенсibiliзирует сосуды к адреналину. Особенно легко обезвреживается в процессе обмена² (в печени). Если попадает в вену, могут наступить судороги и цианоз; потом наступает состояние паралича, сопровождающееся анальгезией.³ Внутрь (per os) в 5% растворе (при боли в желудке и т. д.), наружно применяется в 0,5—2% растворе с адреналином.⁴

Тутакаин имеет перед новокаином то преимущество, что гораздо лучше проникает в ткани, следовательно годится и как поверхностное анестезирующее. Он значительно сильнее анестезирует, чем новокаин, и так же, как последний, не раздражает тканей. По своей быстрой обезвреживаемости тоже близок к новокаину, но более ядовит при внутривенном введении.⁵ Наружно в 2—10% растворе.

Перкаин применяется для инфильтрации в 0,025%, для люмбальной анестезии в 0,1%, для поверхностной анестезии в 0,05—2% растворе. Не является опьяняющим ядом, поэтому не ведет за собой опасности перкаинизма.

Ортоформ применяется как присыпка для ран, язв. Через слизистые ортоформ проникает мало: действует болеутоляюще только там, где приходит в соприкосновение с обнаженными нервными окончаниями, но в этих случаях его действие длительно. Однако его надо применять с осторожностью, так как часто наблюдается неприятное местное побочное действие — язва, экзема и местная гангрена, и именно при лечении язв голени. Ортоформ превращает оксигемоглобин в метгемоглобин уже в 0,02% смеси с кровью.

Анестезин, так же как ортоформ, вызывает прекращение боли, а указанное побочное действие ортоформа у него, повидимому, отсутствует. Часто применяется для смягчения болей в слизистых (например внутренне по 0,3—0,5 при опухолках желудка, при воспалении слизистой зева и т. д.).⁶

Бензиловый спирт — $C_6H_5CH_2OH$ — отличается по своему строению от других средств данной группы. Это жидкость, растворяющаяся в воде или изотоническом растворе до 4% и соединяющаяся с хорошей анестезирующей способностью уже 1—2% растворов почти совершенную неядовитость. Продается также под названием фенметилола (Phenmethylo).⁷

К веществам, заменяющим кокаин, прибавилось за последние годы несколько новых соединений: **субкутин** (Subcutin) — p-фенолсульфокислый анестезин; **бутезин** (Butesin) — параимидобензойнокислый нормальный бутиловый эстер, следовательно изомер циклоформа. Стремление вовсе устранить применение кокаина из-за опасности кокаинизма сталкивается с наибольшими трудностями в *глазной практике*. Согласно данным W. Bab'a и др., повидимому для этой цели годится **пантокаин**;⁸

¹ Fromherz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 93; Braun, D. med. Woch., 1905, Nr. 40; Heinecke u. L ä w e n, D. Zeitschr. f. Chir., Bd. 80, S. 186.

² Hatcher a. Eggleston, Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1916, vol. 8, p. 385.

³ A. W. Meyer, D. med. Woch., 1919, S. 681.

⁴ По H. L a n g e s c k e r'у (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 129), новокаин постепенно разрушает путем окисления прибавленный к нему адреналин. То же нашли T a u b m a n n и J u n g, ibid., 1930, Bd. 156; рекомендуют свежеприготовленные растворы из 1% новокаина + 0,5 мг% адреналина + 0,4% сульфата калия; см. K o s c h m a n n, Zeitschr. f. Hals-, Nasen- und Ohrenkrankh., 1924, Bd. 8.

⁵ S c h u l e m a n n, Kl. Woch., 1924, Nr. 16; Kl. Berichte in Mercks Jahrb. berichte, 1924, Bd. 38, u. 1929, Bd. 43.

⁶ Акоиц (Acoinc), замещенный ароматическими группами гуанидин, действующий сильно анестезирующе, но одновременно разъедающий, и голокаин — продукт конденсации фенацетина и фенетицина — не приобрели практического значения.

⁷ D. Macht, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1918, vol. 11, p. 1919, Bd. 13.

⁸ W. Bab, Ärztliche Rundschau, 1933, Nr. 12, с указанным литературой.

он термостабилен в растворе и полностью замещает кокаин для всех целей и при всех видах местной анестезии.

Для люмбальной анестезии служат готовые растворы в ампулах (1 или 2 pro mille) с адреналином. Новокаин с адреналином нестойк и должен быть всегда свежее-приготовлен, как правило, в виде 1% раствора, впрыскиваемого в количестве 6—8 см³.

В качестве лучшего средства для смягчения трудно устранимого кожного зуда (*pruritus ani* и т. д.) рекомендуют смесь, называемую кальмитолом (*Calmitol*). — подированного альдегида камфоры с ментолом и скополамином.¹ Заслуживает внимания предварительное сообщение К ö n i g s t e i n'a об устранении при помощи парализующего п. *sympathicus* эрготамин² жестокого зуда, искусственно вызываемого у собак талассином (*Thalassin*).³

Наряду с дальнейшим развитием способов применения и увеличением числа веществ, пригодных для замены кокаина, усиления анестезирующего действия достигают прибавлением некоторых веществ к раствору. Важнейшим шагом вперед в этом отношении было выяснение того, что адреналин чрезвычайно усиливает действие растворов и длительность анестезии.⁴ Это действие адреналина — результат ограничения всасывания.

Так как анестетики проникают не ионизированными в виде своих солей, а гидролитически диссоциированными в виде растворимых и липоидах оснований, скорость этого проникания и действия повышается прибавлением эквивалентных количеств щелочи. Для люмбальной анестезии особенно рекомендуют по тем же причинам, вместо других солей, новокаиинбикарбонат.⁵

При инъекционной анестезии прибавка почти недействительного раствора сернокислого калия сама по себе значительно усиливает действие кокаина и новокаина.⁶ Это усиление (потенцирование) наступает и в присутствии супраренина, но при поверхностной анестезии прибавка сульфата калия недействительна. Здесь оправдало себя прибавление небольшого количества фенола. Прибавление сульфата калия, в первую очередь, вызывает ускорение действия; повидимому K₂SO₄ вытесняет соль кокаина из водного раствора в ткань. Действие местных анестезирующих на роговую оболочку заметно усиливается и удлиняется одновременным введением каплями яичного белка⁷ в конъюнктивальный мешок глаза.

¹ Papendieck u. Delbanco, Dermatol. Woch., 1933, Nr 30.

² H. Königstein, Wien. kl. Woch., 1936; ср. клинические наблюдения над эрготамином против *pruritus*, W. G. Lennox u. Storch, Journ. Amer. Med. Assoc., 1935, vol. 115, p. 171.

³ Thalassin — яд из щупальцев актиний; Ch. Richet, Pflüg. Arch., 1905, Bd. 108.

⁴ Braun, Arch. f. kl. Chir., 1903, Bd. 69, S. 541, u. Münch. med. Woch., 1903, S. 352.

⁵ Gros, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 63, S. 80, u. 1912, Bd. 67, S. 126; Gros, Münch. med. Woch., 1910, Nr 39.

⁶ Gehse, D. med. Woch., 1924, Nr 7; Gros u. Kochmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 98, S. 129.

⁷ O. Stender u. C. Amsler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 144.

Schleich применил 0,2%, 0,1% и даже 0,01% кокаина и именно в гипотоническом 0,2% растворе поваренной соли, причем парализующее действие анестезирующего средства значительно усиливается не лишенным вредного воздействия набуханием тканей. Теперь применяют 0,5% новокаин с прибавлением супраренина и, чтобы избежать всякого повреждения тканей, пользуются изотоническим, содержащим 0,8% NaCl раствором. Можно безопасно впрыскивать до 150 см³. Для перкаина достаточно 0,025% раствора.

Проводниковой анестезией добиваются перерыва чувствительного проведения вне операционного поля путем или эндоневральной инъекции, в самые обнаженные, иннервирующие эту область нервные стволы, или периневральной инъекцией в окружающую ткань. Если анестезирующий раствор вводится хотя бы в небольшом количестве под фиброзную нервную оболочку между пучками фибрилл нервного ствола, то немедленно наступает перерыв проведения. Таким образом эндоневральный метод самым совершенным образом использует в узко-ограниченной области действие анестезирующего средства. Периневральная инъекция инфильтрирует ткань вокруг нервного ствола. При этом нарушение проводимости возникает не тотчас же, а приблизительно через 5—20 минут. Она наступает тем медленнее и требует тем более крепких растворов, чем плотнее оболочка, защищающая соответствующие нервные стволы от проникновения яда. Однако ввиду того, что при местно ограниченном периневральном методе можно обойтись небольшим количеством раствора, даже при высокой концентрации имеется лишь малая опасность отравления.

Проводниковая анестезия имеет применение при зубных операциях для анестезии n. mandibularis и n. alveolaris infer., при глазных операциях для анестезии чувствительных глазных нервов и угла орбиты, при операциях на грудной железе и грудной клетке — для анестезии n. intercostales, — и т. д. С помощью подходящих инъекционных игол удается также прервать проводимость глубоко заложенных больших нервных стволов — таким образом выключить чувствительность больших областей, например анестезией n. ischiadici и femoralis или plexus brachialis.

Почти все части тела могут быть таким образом сделаны доступными анестезии. Для анестезии брюшных покровов также рекомендовали перерыв проводимости межреберных нервов у foramen intervertebrale при выходе их между телами позвонков, «паравертебральную анестезию».¹

Перерыв проводимости нервов в позвоночном канале. а) Люмбальная анестезия по Bier'у.² Если с помощью люмбальной пункции ввести в люмбальный мешок, т. е. в субарахноидальное пространство, 0,005—0,03 кокаина, то сначала наступают парестезии, вскоре затем, обычно уже через 5—10 минут, притупление чувства боли и чувствования; подвижность и рефлексы еще сохранены. При продолжающемся воздействии исчезает возбудимость и остальных чувствительных путей. После еще больших доз наступают, наконец, двигательные парезы и параличи нижней половины тела.

¹ Kappis, Beiträge zur kl. Chirurgie, 1919, Bd. 115, S. 161; Finsterer, Zbl. f. Chir., 1912, S. 601; Siegel, D. med. Woch., 1914, S. 416, u. Med. Klinik, 1916, Nr. 2.

² Bier, Zeitschr. f. Chir., 1899, Bd. 51, S. 361.

При этом способе анестезирующее средство, примешанное к cerebro-спинальной жидкости, должно ■ субарахноидальном пространстве, в люмбальном мешке, проникнуть в безоболочечные, выходящие из спинного мозга, нервные корешки и нервные стволы caudae equinae. Результатом является нечувствительность всей нижней половины тела, включая тазовые органы, — анестезия, длящаяся до $1\frac{1}{2}$ часов. Часто имеющееся при люмбальной анестезии кокаином последствие зависит от распространения яда в люмбальном мешке и проникания его в IV желудочек через foramen Magendii. Поэтому именно для люмбальной анестезии очень большое значение имеют менее ядовитые замещающие кокаин средства — новокаин, алипин, тропаккокаин и др. В качестве последствия за люмбальной анестезией часто следуют тяжелые и длительные головные боли. Они облегчаются внутривенным введением 1000—1200 см³ физиологического раствора поваренной соли.¹

б) *Сакральная анестезия* основана на перерыве проводимости нервов после выхода их из мешка твердой мозговой оболочки инфильтрацией эпидурального пространства с помощью инъекции ■ крестцовый канал через hiatus sacralis. Эпидуральное пространство содержит рыхлую соединительную ткань, в которой анестезирующее вещество быстро распространяется. Оно встречает там завернутые в грубую твердую оболочку спинальные нервы на их пути между dura mater и foramen intervertebrale. Для того чтобы действующие здесь растворы проникли к нерву, они должны быть концентрированнее, чем при других формах проводниковой анестезии, и гораздо крепче, чем в спинномозговой. Однако благодаря тому, что эпидуральное пространство не имеет непосредственного доступа к спинномозговой жидкости (см. схематическое изображение на рис. 9), сам спинной мозг предохраняется от действия ядовитого раствора, а потому, в отличие от люмбальной анестезии, при этом способе почти вовсе нет побочного действия. Но узость (теснота) пространства, в которое инъецируют, создает некоторую опасность резорпции.² Применяют по большей части 20 см³ 2% раствора новокаина или, если действие должно распространяться высоко вверх, 50—60 см³ 1,5% раствора вместе с супра-ренином.

Анестезия через артерии и вены. Для того чтобы одним ударом распространить анестезирующее вещество на все нервные окончания и нервные стволы какой-нибудь сосудистой области, предлагали путь прямой инъекции в артерию или вену этой области при выключении ее из общего кровообращения двумя эсмарховскими бинтами.

Между обоими давящими бинтами впрыскивают анестезирующую жидкость (обычно 0,5% раствор новокаина) ■ обнаженную кожную вену по направлению к капиллярам. Нервные окончания предварительно обескровленной части становятся через несколько минут нечувствительными. Через 15—20 минут наступает и проводниковая анестезия путей, проходящих через область распространения анестезиру-

¹ Pribram, Kl. Woch., 1922, Nr 24.

² Finsterer u. Denk, Wien. kl. Woch., 1920, Nr 29.

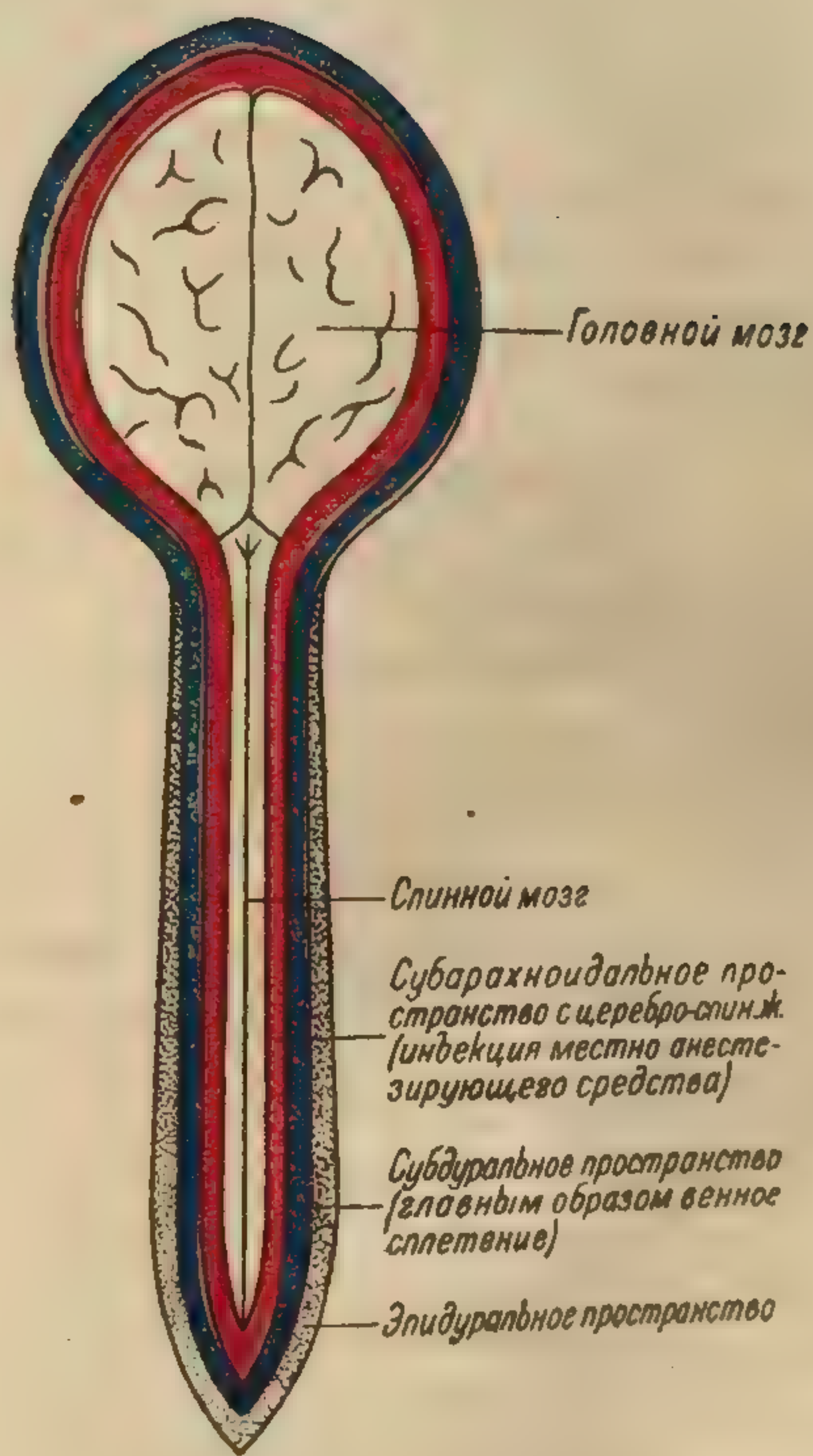


Рис. 9. Схема по М. Кошманп'у.

средства. Хотя и пр
сдерживается в ка
подобным же образо
иной жидкостью пр
при этом действне
чем больше кап
сти анестезирующее с
не. Анестезия наступ
тять меры при пом
ирующее вещество н

щего средства. Хотя и применяются большие дозы, метод неопасен, так как средство задерживается в капиллярной сети.

Подобным же образом при помощи инъекции через артерии наполняли анестезирующей жидкостью предварительно обескровленные сосудистые области. Конечно при этом действие наступает очень быстро. Опасность интоксикации тем меньше, чем больше капиллярная сеть, которая может обезвредить яд. Но можно ввести анестезирующее средство в артериальный ток крови и сохраняя кровообращение. Анестезия наступает очень полная даже после малых доз кокаина, если принять меры при помощи перетягивающего (застойного) бинта к тому, чтобы анестезирующее вещество не слишком быстро было удалено (током крови *).

ФАРМАКОЛОГИЯ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Рядом с *анимальной* (по другим авторам — «соматической») нервной системой, подчиненной воле, стоит *вегетативная*, осуществляющая правильное течение непроизвольных функций организма. Она регулирует сердцебиение и распределение крови, функцию желез и деятельность пищеварительных органов, управляет обменом и теплообразованием. Для деятельности этих непроизвольно работающих органов характерно, что их функции могут осуществляться и *независимо* от центральной нервной системы, но все же периферическая вегетативная система находится под влиянием центральной. Из-за этой частичной независимости вегетативную нервную систему называют *автономной*.¹ Эта автономия дальше всего заходит у ритмически работающих внутренних органов — сердца, сосудов, кишок, матки и т. д., которые благодаря собственным, заложенным в органе приспособлениям способны после удаления их из организма еще долгое время самостоятельно продолжать свойственные им функции.

Волокна, соединяющие эти периферические нервные системы автономных органов с центральной нервной системой, происходят из головного или спинного мозга, но они не выходят правильными рядами из центрального органа, как анимальные нервы, а только из определенных его отрезков (рис. 16). Они, как эфферентные пути, передают импульсы центральной нервной системы автономным органам и вмешиваются в их функции, усиливая или тормозя их своими концевыми аппаратами. Они усиливают или тормозят движения гладкомышечных органов, к числу которых, по иннервации и автоматизму, должна быть отнесена и поперечнополосатая сердечная мышца. Далее, автономная нервная система управляет секрецией желез тела; наконец, она тормозит или усиливает химические процессы обмена веществ, например, в печени, мышцах, коже, соединительной ткани и т. д. Все эти функции осуществляются и при отделении вегетативных нервов от центральной нервной системы. Но степень (интенсивность) их действия зависит от состояния возбуждения в тот или другой момент автономных концевых аппаратов. Возбуждение или передается этим аппаратам из центральной нервной системы или непосредственно вызывается у них через кровь физиологическими раздражающими веществами внутренней секреции.

Согласно имеющим решающее значение исследованиям O. L o e w i, C a n n o n, H. H. D a l e и их сотрудников, нужно считать твердо установленным, что возбуждение, возникшее в *отводящем* автономном нерве, не передается на исполнительный орган как таковое, но вызывает в месте перехода освобождение вещества, усиливающего

¹ L a n g l e y, Journ. of Physiol., 1898, vol. 23, p. 240.

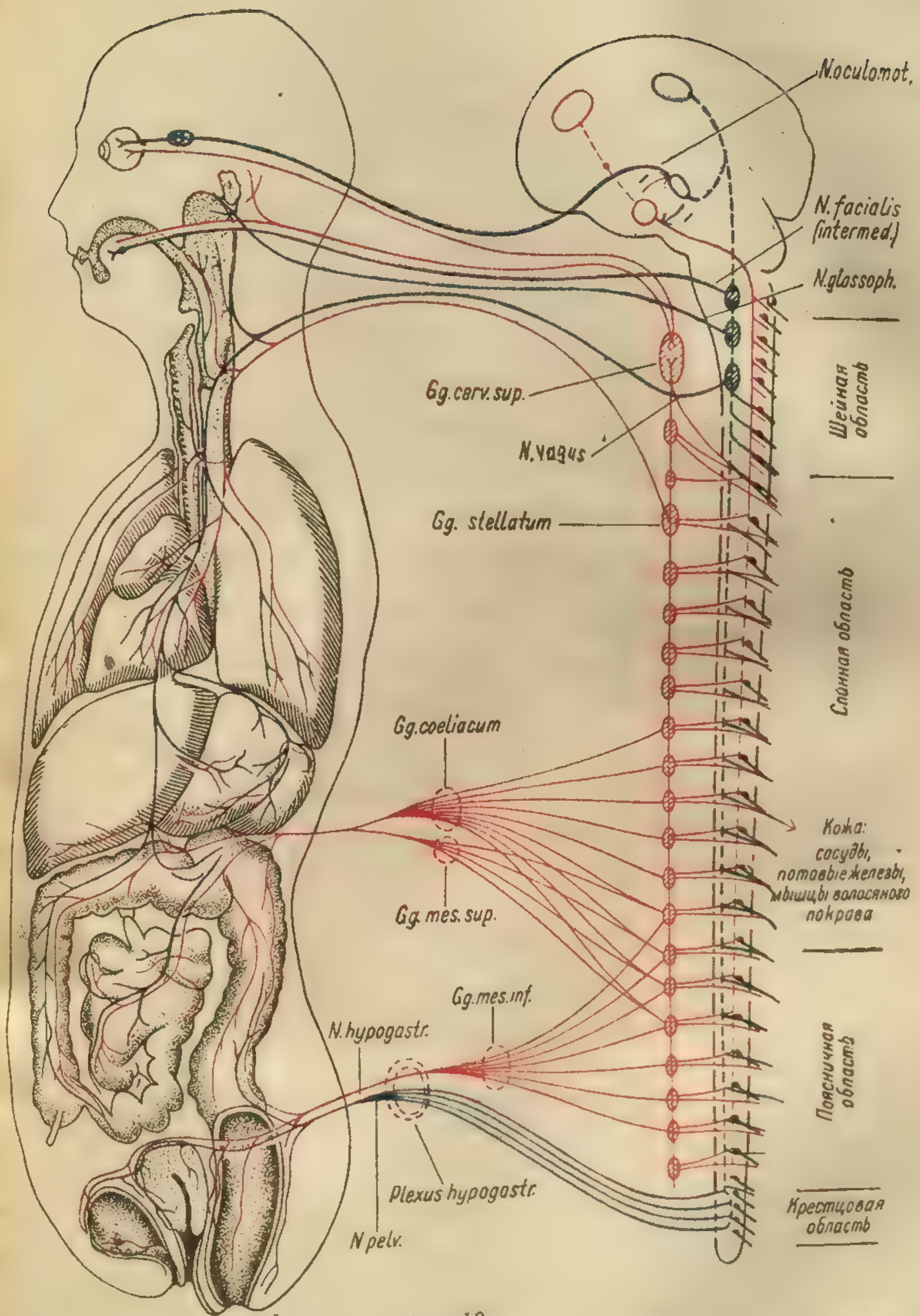


Рис. 10.

Схема вегетативной нервной системы. Красным обозначена симпатическая иннервация. Синим — парасимпатическая. Отчасти по Эдingerу (Edinger).

или тормозящего соответствующую деятельность органа. У парасимпатических нервных окончаний это вещество «подобно ацетилхолину», а у симпатических — «подобно адреналину». Среди последних известным исключением являются потовые нервы и пиломоторы, «анатомически» считающиеся симпатическими. Эти исключения отчасти объясняются данными К е н К у р е. ¹ Но Н. Н. Д а л е рекомендует в данном случае вообще пожертвовать *анатомическим* подразделением в пользу химико-фармакологического и различать нервы как «адренергические» и «холинергические». ² При этом нужно заметить, что, по Д а л е с сотрудниками, все преганглионарные автономные нервы *холинергичны*, и дифференциация начинается только постганглионарно. Оба «вещества возбуждения» распадаются очень быстро после их выделения, так что их раздражающее действие продолжается немногим более длительно, чем примененное раздражение.

*То, что в симпатических ганглиях при их возбуждении образуется вещество, способное их раздражать, впервые показано А. В. К и б я к о в ы м на верхнем шейном симпатическом узле, и таким образом доказана химическая передача возбуждения с преганглионарного на постганглионарное волокно. Тот же автор указывает, что одновременно с ацетилхолиновым эффектом наблюдается и адреналиноподобное действие. Последнее в большинстве опытов является последующим эффектом. Адреналиноподобное действие в некоторых случаях обнаруживает жидкость, собранная из вены ганглия без раздражения преганглионарных волокон. ³

По исследованиям И. П. Р а з е н к о в а с сотрудниками А. Н. М а г н и ц к и м, А. М. Б л и н о в о й, А. Н. П ч е л и н о й, Ю. М. Л а з о в с к и м, П. Н. К у р д ю м о в ы м, О. В. В е р з и л о в о й, О. Ф. Ш а р о в а т о в о й, раздражение периферических концов нервов: симпатических — *splanchnici*, *hypogastrici*, шейного; парасимпатических — *vagi*, *erigentis* — и цереброспинальных (*ischia-dici*) вызывает образование определенных химических веществ, оказывающих через кровь определенное влияние на периферические ткани и органы, в том числе и на тот, к которому подходит раздражаемый нерв. Раздражение различных участков центральной нервной системы вызывает также образование определенных химических веществ, которые попадают либо непосредственно, либо через спинномозговую жидкость в круг кровообращения и оказывают как на периферические органы и ткани, так и на самую центральную нервную систему определенное физиологическое влияние.

Указанные химические вещества, образующиеся при раздражении различных нервов и самой центральной нервной системы, являются: 1) продуктами секреторной деятельности периферических и интернейрональных синапсов, 2) продуктами

¹ К е н К у р е, см. выше, *Kl. Woch.*, 1934, Nr 18; далее, см. К е н К у р е с сотр., *Pflüg. Arch.*, 1936, Bd. 237.

² Н е н г у Н. Д а л е, *Journ. Physiol.*, 1933, vol. 80; *Proc. R. S. Med.*, 1933, vol. 28. Речь Н о т н а г е л я 12/II 1934, Вена 1935, G a d d u m. Вместе с этим исчезли бы и противоречия между теперешним пониманием п. *vagi* и анатомически-физиологическими выводами F r a n ç o i s K i s s (*Arch. du Mus. d'Hist. nat.*, Paris 1931, vol. 7). См. в остальном наш разбор вопроса об иннервации потовых желез, т. II, стр. 70.

³ *Pflüg. Arch.*, 1933, и Тезисы XV Международного физиологического конгресса, Ленинград — Москва 1935.

деятельности самих периферических клеток (метаболитов), 3) продуктами деятельности самих нервных клеток, 4) продуктами обмена нервных волокон. Путями оттока указанных веществ является главным образом лимфатическая система для веществ, образующихся при раздражении периферических нервов, и периневральные пространства и спинномозговая жидкость для веществ, образующихся в нервных клетках и в центральной нервной системе, откуда эти вещества потом и поступают в круг кровообращения. Указанные вещества оказывают на периферические органы клетки и ткани влияние: а) функциональное, в смысле функционального проявления в органах, б) трофическое, в смысле поддержания правильного соотношения химических процессов обмена веществ, в) адаптационное (Тезисы сообщений XV Международного физиологического конгресса, Ленинград — Москва 1935)*.

Афферентные пути вегетативных нервов недавно точно исследовались K i s s'ом,¹ который различает «соматосенситивный» (передающий боль), и «висцеросенситивный» путь; последний входит в спинной мозг через *передний* корешок, соответствует, следовательно, ферстеровскому «Hilfs- und Nebenbahn» (вспомогательный и побочный пути); другие проходят через задние корешки.

Иннервация, регулирующая непроизвольную деятельность, в значительной мере находится под влиянием процессов, протекающих в большом мозгу. Каждому роду настроения, радости или страха, каждому психическому возбуждению соответствуют определенные изменения функций сердца и сосудов, кишечника и желез и т. д. Из этого мы можем заключить, что нейроны автономных нервных путей в местах их происхождения в головном или спинном мозгу должны быть связаны с нейронами, достигающими до коры. Мы знаем также, что действие на сосуды и обмен, связанное с автономной иннервацией и служащее для поддержания температуры тела, регулируется вентральными и медиальными частями промежуточного мозга.²

Электрическим раздражением основания промежуточного мозга вызывается ряд явлений раздражения вегетативной системы:³ слезотечение, секреция слюны, расширение зрачка, потоотделение. Следовательно в промежуточном мозгу и в сером веществе полости III желудочка заложены высшие центры вегетативной иннервации, служащие для регулирования ширины зрачка, секреции желез, теплоты тела и иннервации сосудов. Из других опытов выясняется, что и сжигание сахара в печени и отделение мочи, а также весь *водный* и *солевой обмен*⁴ находятся под влиянием таких высших центров.

Строение автономной нервной системы повсюду обнаруживает общий принцип конструкции. Вегетативные нервы, например блуждающий, не тянутся, как волокна анимальной системы, прямо из центральной нервной системы к выполняющим соответственную функцию органам: мышцам кровеносных сосудов, пищеварительного

¹ Bull. de l'Assoc. des Anatomes (Congrès, Bruxelles), 1934.

² Isenschmid u. Krehl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 70, S. 109, u. Isenschmid u. Schnitzler, ibid., 1914, Bd. 76, S. 202.

³ Karplus u. Kreidl, Pflüg. Arch., 1909—1911, Bd. 129, S. 138; Bd. 135, S. 401; Bd. 143, S. 109; cp. Lichtenstern, Wien. kl. Woch., 1912, Nr 33.

⁴ Cp. E. P. Pick, D. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1928, Bd. 106.

тракта, половы
на своем пути
волокон, прои
стемы, и где о
далее идет уж
Таким образо
щие или тормо
рых предвари
нейрона на вт
тральной нерв
ваются преган
дящие из нер
Перерыв мож
например в о
нальным узл
ментарно. Д
часто и чере
в нем, и ко
ски располо
локна n. sp
gastricus, i
расположе

Вертебра
снабжают ве
разнообразн
Превертебра
stellatum и ga
теорального
и для кожи.

Анатом
генезе), та
личать две
ракально-л
ших из сре
и IV — V п
дят в погра
в gangl. st
cantes, вкл
ческие нерв
мышечные
часть вегет
дующей схе

W. B. g
kunde, 1928, f
Das auton.
system, in Bet
Nervensystems
des veget. Ner

тракта, половых органов, к железам и т. д. Они всегда прерываются на своем пути в одном месте нервными узлами, в которых кончаются волокна, происходящие из серого вещества центральной нервной системы, и где они своими окончаниями связаны со вторым нейроном; далее идет уже этот последний к выполняющему функцию органу. Таким образом автономные органы всегда получают свои усиливающие или тормозящие нервы из периферических нервных узлов, в которых предварительно произошло переключение со спинномозгового нейрона на второй нейрон. Нервные волокна, происходящие из центральной нервной системы, впереди которых находится узел, называются *преганглионарными*, а их продолжение, т. е. волокна, происходящие из нервных клеток узла, — *постганглионарными* волокнами. Перерыв может наступить уже в первом узле, с которым связан нерв, например в одном из *позвоночных узлов*, которые, соответственно спинным узлам, находятся в пограничном стволе и расположены сегментарно. Другие вегетативные волокна пробегают через первый, часто и через второй расположенный на их пути узел, *не разветвляясь в нем*, и кончаются только в выдвинутых вперед, более периферически расположенных, *превертебральных узлах*, например нервные волокна *n. splanchnici* в *plexus solaris*, или тазовые нервы в *plexus hypogastricus*, или же они кончаются в еще более отодвинутых узлах, расположенных непосредственно в самом функционирующем органе.¹

Вертебральные (позвоночные) узлы, за исключением *gangl. cervic. sup. и inf.*, снабжают вегетативные образования кожи тела и конечностей и притом самые разнообразные органы: железы, сосуды и гладкие мышцы (пиломоторы) *кожи*. *Превертебральные узлы* обслуживают исключительно *внутренности*. *Gangl. stellatum* и *gangl. cerv. sup.*, которые можно представить себе как слившиеся из вертебрального и превертебрального узлов, дают нервы как для внутренностей, так и для кожи.

Анатомически (на основании данных об их онтогенезе и филогенезе), так же как физиологически и фармакологически, нужно различать две главные группы автономных нервов. Одна — группа толкально-люмбальных (грудных и поясничных) волокон, происходящих из средней части спинного мозга, которые в грудных нервах и IV — V первых поясничных через белые *rami communicantes* переходят в пограничный ствол, *gangl. cervicale superior и inferior*, а также в *gangl. stellatum* и из этих ганглиев, в виде серых *rami communicantes*, включаются в спинальные нервы. Эти эфферентные *симпатические* нервы снабжают главным образом сосуды, железы и гладкомышечные органы *всего* тела. Они образуют связанную между собой часть вегетативной нервной системы — симпатическую систему. В следующей схеме эти нервы изображены красным цветом (рис. 10 и 11).

¹ W. Braeucker, Das vegetative Nervensystem, D. Zeitschr. f. Nervenheilkunde, 1928, Bd. 106; L. R. Müller, Lebensnerven, Berlin 1924; E. Schilf, Das auton. Nervensystem, Leipzig 1926; A. E. Spiegle, Das auton. Nervensystem, in Bethes Handb. d. Physiol., Berlin 1927; E. P. Pick, Pharm. des veget. Nervensystems, D. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1928, Bd. 106; A. Fröhlich, Pharm. des veget. Nervensystems, Bethes Handb., 1927.

Эта симпатическая часть вегетативной системы функционально противостоит другим автономным волокнам, происходящим из среднего и заднего мозга, а также из сакрального отдела спинного мозга. Почти все произвольно работающие органы, как видно из изображения на схеме синим цветом иннервации — имеют (кроме симпатической *) еще и этот другой вид вегетативных нервов, которые L a n g-cheskich *) еще и этот другой вид вегетативных нервов, которые L a n g-cheskich *) еще и этот другой вид вегетативных нервов, которые L a n g-cheskich *)

Ввиду того, что эти части вегетативной иннервации происходят из других отделов центральной нервной системы по сравнению с симпатической иннервацией и в известной мере противоположны ей по физиологическим функциям и фармакологическим реакциям, их называют парасимпатическими нервами.¹

Из среднего мозга выходят парасимпатические волокна, которые проходят по n. oculomotorius, идут в gangl. ciliare и, в виде коротких цилиарных нервов, снабжают sphincter iridis и цилиарную мышцу. Из продолговатого мозга происходят парасимпатические нервы, несущие в chorda tympani секреторные волокна к слюнным железам и сосудорасширяющие волокна к полости рта. Далее из n. facialis и glossopharyngeus происходят секреторные и сосудорасширяющие волокна, идущие в n. trigeminus и снабжающие слизистые оболочки рта, носа, глотки. Наконец из med. oblongata выходят парасимпатические волокна, идущие через n. vagus к внутренностям; это тормозящие волокна для сердца, суживающие для бронхиальной мускулатуры, двигательные для пищевода, желудка и кишечника и секреторные для желудка и поджелудочной железы. Эту часть парасимпатической системы можно обозначить как краниально-бульбарную. Влияние ее — наибольшее у ротового конца пищеварительного канала и в соседних с ним частях головы, а начиная отсюда уменьшается и в распространенности и в интенсивности. У анального конца пищеварительного тракта краниально-бульбарные парасимпатические волокна заменены сакрально-парасимпатическими, исходящими из спинного мозга в первом крестцовом нерве и идущими далее в виде n. pelvis, иннервирующего нижерасположенные части пищеварительного тракта — colon descendens, rectum и anus, а также пузырь и половые органы. Эти парасимпатические нервы получают импульсы из мозга через узлы мозгового ствола, особенно через гипоталамические центры.² Следовательно парасимпатические пути тянутся через весь спинной мозг и, между прочим, через задние корешки примешиваются к чувствительным нервам; это сосудорасширяющие, а может быть и секреторные нервы потовых желез кожного покрова;³ но возможно также, что они примешиваются через передние корешки к симпатическому пограничному стволу.⁴

¹ L a n g l e y, Journ. of Physiol., 1905, vol. 33, p. 403; ibid., 1911—12, Bd. 43, S. 73.

² Ср. K a r p l u s, Refer. Vers. d. Neurol., Hamburg 1928; H a r v e y, Cushing, Proc. Ac. Sci., USA, Mai 1931.

³ K e n K u r é s c o p., Pflüg. Arch., 1928, Bd. 218.

⁴ Как, с другой стороны, и n. vagus имеет симпатическую примесь: ср. M c S u i n e y a. R o b s o n, Journ. of Physiol., 1929, vol. 68. Точная аналогия грудной

У внутренних органов эти нервы находятся в связи с периферическими висцеральными центрами, сплетениями Auerbach'a и Meissner'a. Импульсы из центральной нервной системы проводятся к этим самостоятельным центрам ритмически работающей системы внутренних органов «enteric system» как по симпатическим, так и по парасимпатическим путям.

Симпатические нервы образуют физиологическую единицу, и их окончания везде проявляют общую фармакологическую реакцию (адреналин). С другой стороны, и физиологическая общность краниально-бульбарных и крестцовых нервов, как единой парасимпатической системы, проявляется в их общем отношении к определенным ядам.

Обе группы автономных нервов проявляют физиологически, а зачастую и вызывают фармакологически противоположные реакции. Тут очень важно то, что большинство органов обладает двойной иннервацией; с одной стороны — от симпатической, ■ с другой — от парасимпатической системы. Именно, почти везде, где оба нервных влияния существуют рядом, они воздействуют на функции органов в противоположном направлении, т. е. ведут к противоположным следствиям. Например, если симпатический splanchnicus тормозит движение кишек, то парасимпатические волокна n. vagi возбуждают движение верхних отрезков кишечника, а сакральные волокна ■ n. pelvici — самых нижних его отрезков. Если симпатический нерв иннервирует m. dilatator iridis, то парасимпатические волокна глазо-двигательного нерва иннервируют антагонистический m. sphincter iridis. Тормозящим сердце волокнам блуждающего нерва противостоит n. accelerans из симпатического нерва. Вероятен такой же антагонизм во влиянии обеих систем на кровеносные сосуды, эндокринные железы, обмен и температуру тела.

Короче говоря, почти все функции, для которых доказана двойная иннервация, испытывают от обеих систем антагонистическое влияние.

В отдельных органах, например в матке, симпатические и парасимпатические волокна в снабжающих эти органы нервах анатомически смешаны между собой, так что раздражение n. pelvici и hypogastrici не дает очень ясных результатов.

Противоположное действие обеих систем проявляется или ■ том, что симпатические и парасимпатические нервы антагонистично влияют на одни и те же органы, например на сокращения сердца, кишечную перистальтику, сокращение матки, с одной стороны усиливая, с другой — тормозя их; или противоположный результат достигается тем, что симпатические и парасимпатические нервы приводят в движение противоположно действующие приспособления — например в радужной оболочке одни вызывают сокращение расширяющих зрачков мышечных волокон, а другие — суживающих.

Видимое исключение из антагонизма обеих систем представляют отдельные железы. Так, например, слюнная железа, не обладающая

части n. vago-sympathici у человека ■ его физиологическое и клиническое значение: W. Graeubler, Beitr. z. Kl. d. Tuberkulose, 1927, Bd. 66; ср. о том же Danielopolu, Zeitschr. f. kl. Med. 1927, Bd. 106, и L'Angine de poitrine (Грудная жаба), Paris 1927 (литература).

секреторным тонусом, не имеет и выраженного тормозящего нерва, который бы действовал в противовес усиливающему. И симпатический и парасимпатический нерв слюнной железы усиливают секрецию. Однако имеется химический антагонизм, проявляющийся в различии состава симпатической слюны и слюны от раздражения chordaе. Сходное с этим явление представляет и двойная иннервация секретории потовых желез.

Двойная иннервация от обоих источников вегетативной системы известна для многих сосудистых областей. Сосуды везде получают антагонистические нервы от симпатического ствола. Антагонистические сосудорасширяющие нервы для слюнной железы и для кожи головы и шеи происходят из парасимпатических волокон хорды в п. *facialis*, для половых органов — из парасимпатического п. *erigens*, для брюшных сосудов — из п. *vagus*. Но вообще сосудорасширители выходят из спинного мозга через задние корешки и, по всей вероятности, тоже принадлежат к парасимпатической системе: ¹ они снабжают кожу туловища и конечностей.

Для потовых желез, пиломоторов и кожных сосудов известны как анатомически обособленные лишь нервные волокна, примешивающиеся к цереброспинальным нервам через соответствующие сегментарные *rami communicantes симпатического* пограничного ствола. Регулирующие те же органы *парасимпатические* нервы отходят из спинного мозга не как анатомически обособленные нервы, а отчасти вместе с задними корешками и затем с ними же вступают в спинальный узел, где они, как и чувствительные нервы, имеют свой узловый перерыв. Поэтому их долго не замечали и их функцию определяли как «антидромную» функцию центрипетальных нервов.

Симпатические нервы оказались физиологически едиными, так как их окончания повсюду возбуждаются *адреналином* или *супраренином* (стр. 542). Адреналин действует на все органы так же, как *раздражение соответствующих симпатических волокон*. Как «симпатикотропный» нервный яд, он вызывает, подобно раздражению суживающих нервов, сужение сосудов, усиление и ускорение сердцебиения, подобно раздражению n. *accelerantis*, расширение зрачка, подобно раздражению шейного симпатического нерва, и влияет на секрецию слюнных желез в той мере, в какой она приводится в действие симпатическими нервами.

Там, где симпатические волокна оказывают *тормозящее* действие, например на желудке и кишке или на пузыре, и адреналин вызывает не возбуждение, а торможение. Особенно поразительны случаи, в которых раздражение симпатических волокон у *одного* вида животных вызывает сокращение, а у *другого* вида — торможение того же органа, как это имеет место для пузыря. Адреналин тут всегда действует именно так, как подействовало бы раздражение симпатического нерва.² Можно поэтому сказать, что возбуждающее действие адреналина из всех окончаний вегетативных волокон преимущественно избирает именно симпатические.

¹ Ken Kuré, Pflüg. Arch., 1928, Bd. 218; Kl. Woch., 1929, Nr 3; Ken Kuré, Über den spinalen Parasympathicus, Basel 1931.
² Elliot, Journ. of Physiol., 1905, vol. 32, p. 401.

² Elliot, Journ. of Physiol., 1905, vol. 32, p. 401.

В эрготоксине (эрготамине) — алкалоиде, содержащемся в маточных рождках, мы имеем яд, парализующий окончания симпатического нерва и делающий их нечувствительными к воздействию адреналина; в особенности это относится к ускоряющим (*acceleratores*) и суживающим (*constrictores*), а при некоторых условиях — и к остальным симпатическим нервам.¹ Совершенно так же, как антагонист адреналина, ведет себя и *юхимбин* (*Yohimbin*) — алкалоид из *Corynthe Yohimbe* (стр. 616).²

«Вегетативные» яды или возбуждают само вегетативное окончание, следовательно являются «невротропными», или соответственно действуют на самый функционирующий орган (*Erfolgsorgan*), например на мышцу, являясь поэтому «миотропными». Таким образом в первом случае можно действие обозначить как симпатико- или ваготропное, во втором — как симпатико- или вагомиметическое, потому что здесь имеется, так сказать, подражание нервному возбуждению. Такие отношения точно исследованы³ у близких к адреналину веществ, что по аналогии можно перенести и на «парасимпатические» яды (стр. 545).

Концевые аппараты парасимпатической системы являются местом воздействия другой группы ядов, которые, в общем, не влияют на симпатическую нервную систему. Группа веществ, возбуждающих парасимпатические окончания, оказывает на выполняющие соответствующую функцию органы такое же действие, как раздражение парасимпатических нервов. Важнейшие члены этого ряда: *мускарин*, *пилокарпин*, *физиостигмин*, *холин*, также *ацетилхолин* и — в ограниченном смысле — *питуитрин*.⁴ С другой стороны, атропин и близкие к нему вещества снимают действие этих ядов. Яды группы *мускарина* возбуждают концевые аппараты парасимпатических волокон; атропин тормозит их влияние. Так, возбуждающие парасимпатические яды вызывают в глазу сужение зрачка совершенно так же, как раздражение п. *oculomotorii*. Атропин снимает действие парасимпатического п. *oculomotorii* и таким образом вызывает расширение зрачка. Мускарин действует на сердце как п. *vagus*, атропин препятствует действию блуждающего нерва и, таким образом, способствует тому, чтобы взяло верх действие ускоряющих симпатических волокон. Мускарин вызывает сокращение бронхиальных мышц, — атропин расслабляет их судорогу. Мускарин и пилокарпин вызывают бурные сокращения желудочно-кишечного тракта и гладких мышц других органов, атропин расслабляет их. Мускарин и пилокарпин вызывают секрецию всех желез, а атропин прекращает ее.

Какое-то исключение в этом отношении обнаруживают потовые железы, на которые пилокарпин и другие возбуждающие яды этой группы действуют потогонно, а атропин — тормозит секрецию, хотя, кроме происходящих из погранич-

¹ H. H. Dale, Journ. of Physiol., 1906, vol. 34; E. Rothlin, Kl. Woch., 1925, Nr 30; J. Planellès, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 105.

² Raymond-Hamet et Vignes, Pr. méd., 1926, n° 83; P. Weger, Rev. de Pharm. et de Thér. exp., 1929, vol. 1; Raymond Hamet, ibid., 1931, vol. 2, n° 2.

³ Tainter, Journ. Pharm. a. exp. Ther., 1929, vol. 36; Schumann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 160.

⁴ C. H. Cushing, Proc. Nat. Acad. Sc., 1931, vol. 17.

Также и в местах своего возникновения, заложенных в центральной нервной системе, обе большие группы вегетативной системы, повидимому, различаются между собой и характеризуются свойственными им химическими реакциями.¹ Пикротоксин — яд, встречающийся в зернах кукельвана (*Menispermum Ceculus* *) вызывает, например, не считая других, здесь пока неинтересных явлений, возбуждение всех краниальных и сакральных автономных нервов (*oculomotorius, chorda, vagus, pelvicus*, и также потовых желез), т. е. парасимпатических, и притом не в их концевых аппаратах, а центрально.²

Таким образом все парасимпатические центры и в этом случае³ проявляют одинаковую химическую реакцию. То же самое можно установить и относительно реакции «симпатических» центральных аппаратов, например на тетрагидронафтиламин, который возбуждает центры симпатической системы и одновременно ее концевые аппараты, причем центральное действие этого яда захватывает также и центры блуждающего нерва, т. е. не ограничивается исключительно центрами симпатической системы.⁴

Автономные нервы обнаруживают, как выше указано, единообразие переключений с преганглионарных на постганглионарные волокна. Такому одинаковому строению соответствует и общая для всех автономных нервов фармакологическая реакция на этом месте переключения. Здесь проявляется избирательно направленное действие никотина.⁵ Открытие этого воздействия никотина оказалось важным способом для исследования автономной нервной системы, так как элективное действие никотина позволяет решить, в каком из часто многочисленных нервных узлов, через которые пробегает автономное волокно, — имеется место переключения.

В какой бы области ни находилось место окончания центральных волокон и их переключения и какой бы функцией ни обладали постганглионарные волокна — двигательной, тормозящей или секреторной, — всегда место переключения парализуется никотином после начального возбуждающего действия. Это почти общее правило. Но все же различные узлы обладают различной чувствительностью к яду, и в особенности различны в этом отношении различные виды животных: у собаки никотин гораздо менее действует на промежуточные станции в ганглиях, чем у кошки или кролика.

Langley пользовался никотином для местного отравления отдельных обнаженных узлов, смазывая их разведенным (0,5%) раствором, применив, таким

ства в очень малых дозах возбуждают заметно, хотя и очень слабо, лишь парасимпатические нервы, и только после больших доз наступает сейчас же типическое симпатическое действие; то же самое, но в обратном смысле, имеет место при парасимпатических ядах.

¹ Централно-парасимпатическое возбуждение пилоркарпином и питуитрином у людей исследовал Н. Cushing, Proc. Nat. Acad. Sci. U. St. A., 1931, vol. 17, Nr. 4 и 5.

² Ср. Grünwald, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 60, S. 249. Повидимому совершенно так же действует содержащийся в *Manaca* — яд манацин. Brandl, Zeitschr. f. Biol., Bd. 31.

³ Как на пилокарпин.

⁴ Jonescu, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 60, S. 345; ср. Isenschmid, Münch. med. Woch., 1914, Nr 31, S. 1157.

⁵ Langley и Dickinson, Journ. of Physiol., 1890; Langley, The autonomic system, Cambridge 1921.

способом, яд для решения вопроса, — проходит ли эфферентное вегетативное нервное волокно через данный узел без синапса, или же в смазанном месте имеется переключение проведения. Если раздражение нерва центрально от узла оказывало такое же действие, как до отравления, значит нерв идет сквозь ганглий без перерыва. Если же после отравления действие выпадает, то соответствующий нерв кончается в узле, а постганглионарное волокно происходит из последнего. С помощью этого метода L a n g l e у доказал перерыв многочисленных симпатических и краниально-сакральных волокон в различных вертебральных и превертебральных ганглиях. Можно пояснить сказанное примером: раздражение шейного симпатического нерва ниже *gangl. stellatum* вызывает сужение кровеносных сосудов верхней конечности, и, одновременно, расширение зрачка, расширение глазной щели и изменение просвета сосудов и секреторной функции слизистых головы. После смазывания никотином *gangl. stellatum* раздражение шейной части симпатического нерва не влияет на просвет сосудов конечности, но явления в глазу и на слизистых головы не изменяются. Следовательно клетки, от которых происходят нервы сосудов конечности, заложены в *gangl. stellatum*, а нервные волокна для зрачка и слизистых головы проходят через этот узел, и их первая промежуточная станция находится в цервикальных узлах.

Если впрыснуть в кровь достаточную дозу никотина, то раздражение всех преганглионарных волокон остается безрезультатным, в то время как при раздражении постганглионарных волокон можно наблюдать все зависящие от соответствующего нерва явления.

Этим не исчерпывается фармакологическое действие *никотина*, оно многообразно распространяется, как позже будет описано, на головной и спинной мозг, на кровеносные сосуды, мышцы и т. д. То же наблюдается при других ядах, похожих на никотин по своему действию на ганглий, например при *курарине* и *цитизине* (*Cytisin*), алкалоиде из *Cytisus laburner*; при общем, а не при местном отравлении никотином, курарином, цитизином решающими для жизни и смерти являются другие результаты, обусловленные действием этих ядов не на автономную нервную систему. Упомянутые ранее яды *автономной* нервной системы имеют также наряду с характерными для них точками приложения их первого действия — в автономной нервной системе — таковые еще и в других органах. Однако последние, как правило, заметно страдают только при сильном отравлении.

Конечно, нельзя ожидать, чтобы ядовитое действие большинства веществ, поражающих центры или концевые аппараты вегетативной системы, ограничивалось всегда только симпатической или парасимпатической частью ее, как это, в общем, справедливо, с одной стороны, для адреналина, а с другой — для группы атропин-мускарина. Подобно тому как яды анимальной нервной системы, хотя и поражают избирательно центры спинного или продолговатого мозга и т. п., но одновременно захватывают своим действием и другие области, так в большинстве случаев и действие ядов на вегетативную систему не направлено *исключительно* на одну или другую ее часть.

Так как во всех органах с двойной иннервацией возбуждение одной системы или паралич другой должны давать одинаковый эффект, одно и то же *изменение функции* может быть вызвано с *различных мест воздействия*. Так, например, расширение зрачка вызывается как возбуждением симпатических нервных окончаний в *iris* адреналином, так и параличом окончаний *oculomotorius*'а атропином; сердцебиения

учащаются как при раздражении окончаний *accelerans*'а большими дозами кофеина, так и при параличе блуждающего нерва от атропина. Таким образом возможны необычайно многочисленные и сложные действия ядов на вегетативную нервную систему.

Вегетативная нервная система имеет двойное отношение к внутренним секретам или гормонам. Как, вообще, процессы обмена в организме, так и их интенсивность в эндокринных железах регулируются вегетативной иннервацией. Выделенные гормоны, в свою очередь, влияют на состояние возбуждения вегетативной нервной системы и именно особым образом на обе ее антагонистические части. Система гормональных желез, а именно половые железы, обе доли гипофиза и эпителиальные тельца, химический состав гормонов которых пока еще не вполне выяснен, а также островковые железы *pancreas* и щитовидная железа, определяют в главной части обмен, рост и форму развития многих частей организма. Пока еще остается в значительной мере невыясненным, насколько в этом участвует вегетативная система (нервная) и насколько она непосредственно взаимодействует со всеми этими гормонами. С помощью этих возбудителей, как бы с помощью самим организмом приготовленных фармакологических средств, поддерживается и регулируется постоянное функционально необходимое равновесие всех органов.

Под постоянным воздействием гормонов и возбуждений центральной нервной системы устанавливается переменное понижение и повышение состояния возбуждения, особенно вегетативных нервных образований, причем более сильное возбуждение одной системы автоматически ведет к ослаблению другой. Это автоматическое взаимодействие обеих систем осуществляется с помощью взаимного торможения в начальных центрах автономной иннервации, подобно тому как это известно и для антагонистических функций анимальной нервной системы и как это описано на стр. 166. Однако под гормональным или вообще эндокринным влиянием может наступить и длительное изменение состояния возбуждения (*tonus*) обеих систем в одном и том же направлении, повышение или понижение возбудимости, так что обе системы на адекватные для них раздражения отвечают необычайно сильно или слабо. Такие состояния общей вегетативной раздражимости или вялости часто встречаются в клинических описаниях.¹

Вегетативные нервные стволы заключают в себе также и *центростремительные*, чувствительные волокна не только в черепной (краниальной) и крестцовой (сакральной) части, но и на всем протяжении *n. sympathici*.² Как и остальные чувствительные нервы,³ они вступают в спинной мозг исключительно через задние корешки спинного мозга и оказываются и по своей скорости проведения истинными церебро-

¹ Cp. Danielopolu, Bull. et mém. Soc. méd. Hôpit., Bucarest 1928, n° 5; L. Hess u. I. Faltitschek, Kl. Woch., 1929, Nr 39.

² Foerster, Verh. d. neurol. Ges., Dresden 1930.

³ Fröhlich u. Meyer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1922, Bd. 29; cp. W. Rieder, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1928, Bd. 59, Ausg. 3/4.

спинальными¹ нервами. Этому отвечают и их реакции на фармакологические воздействия.

Судя по клинико-экспериментальным наблюдениям, кроме этих главных путей, имеется, повидимому, еще «вспомогательный», или «побочный» путь, который, исходя из нервной сети сосудов, ведет через пограничный ствол прямо к мозгу,² не вступая в спинальные узлы.

¹ Schilff u. Dennig, Verh. d. Neurol. Ges., Hamburg 1928.

² Foerster, Die Leitungsbahnen des Schmerzgefühls (Проводящие пути чувства боли), Berlin 1927, и Verh. d. Neurol. Ges., Dresden 1930. Конечно, только если принять, что этот наблюдавшийся «сосудистый болевой путь» не переходил «переплетаясь» в неповрежденные верхние шейные корешки; ср. также F. Schück, D. med. Woch., 1933, Nr 1.

Светочувств
злочками и
ую ганглио
пинальным
зружу из ш
посылает акс
пинного мо

Эти г
нять, чт

Сю
оптохино
огчасти
у Unt
при отр
H. Gui
и ядов

ФАРМАКОЛОГИЯ ГЛАЗА

ДЕЙСТВИЕ ЯДОВ НА СЕТЧАТКУ

Светочувствительный слой сетчатки, т. е. зрительные клетки с их палочками и колбочками, передает свои импульсы ретинальному слою ганглиозных клеток через биполярные клетки, соответствующие спинальным узлам. Слой ганглиозных клеток является выдвинутой наружу из центральной нервной системы частью серого вещества и посылает аксоны пучком, в виде п. opticus, подобно белому столбу спинного мозга, в головной мозг (см. схематический рис. 12).

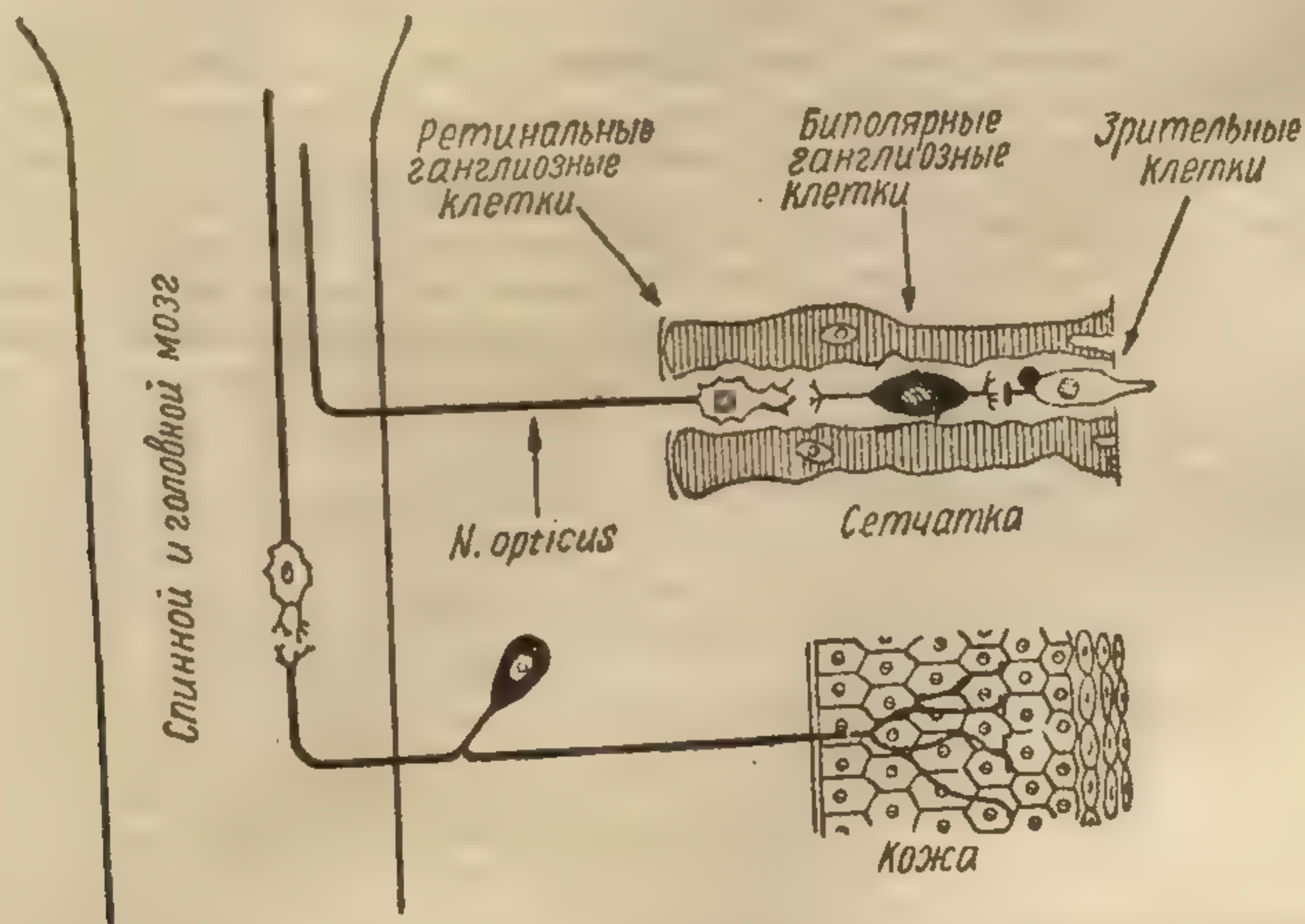


Рис. 12. Сравнение центростремительной иннервации сетчатки и кожи (по I. P. Morat).

Эти предварительные замечания необходимы для того, чтобы понять, что при многих отравлениях, ¹ поражающих ретинальные узлы,

¹ Сюда, кроме амблиопий при отравлениях метиловым спиртом, хинином, оптохином, мужским папоротником, корой корня граната, относятся, вероятно, огчасти и амблиопии от табака, этилового спирта и сероуглерода; подробнее у Uthoff, Über die Augenstörungen bei Vergiftungen (О расстройствах глаз при отравлениях), Leipzig 1901, а также в подробной работе L. Lewin и H. Guillery, Wirkung von Arzneimitteln u. Giften a. d. Auge (Действие лекарств и ядов на глаз), Berlin 1913; подробное изложение у L. Heine, Krankheiten

вовлекаются в заболевание и происходящие из них *nn. optici*. Это находится как бы в противоречии с тем, что на остальных центростволочных нервах чувствительные окончания могут быть повреждены на периферии без того, чтобы от этого пострадал сам нерв. Кроме того, на элементы сетчатки действуют такие фармакологические агенты, которым вообще свойственно преимущественное действие только на центральную нервную систему. Это имеет значение для тех случаев, в которых чувствительность сетчатки ненормально повышена или ненормально понижена, т. е., с одной стороны, при светобоязни, с другой — при ретинальной амблиопии.

Повидимому неизвестны верные средства для того, чтобы умерить гиперестезию сетчатки, связанную с жестоким чувством боли при фотофобии. По Simpson'у пары хлороформа, при действии их на глаз, расположенный близко над хлороформом, а также уголекислота, устраняют светобоязнь.¹

Процесс возбуждения при светобоязни протекает в *n. trigeminus*: он имеет место как после предварительной перерезки *n. optici*, так и при полной слепоте,² следовательно он должен рассматриваться как рефлекторная проекция боли, аналогичная описанным Hea d'ом³ альгезиям и гиперальгезиям определенных мест кожи при заболеваниях внутренних органов, иннервируемых одним и тем же сегментом спинного мозга. Первичным здесь является воспалительное раздражение роговицы и конъюнктивы или радужной оболочки (*iris*). Этот процесс повышает возбудимость относящегося к ним и связанного чувствительными нитями с сетчаткой сегмента спинного мозга до такой степени, что теперь достаточно светового возбуждения сетчатки для того, чтобы возбудить передающие боль спинномозговые аппараты через ее тройничные нервы. Отсюда паллиативно-смягчающее действие наркоза роговицы и конъюнктивы кокаином. Но часто боль от ослепления светом является результатом судорожного рефлекторного сокращения сфинктера *iris*; в таком случае она исчезает после вкапывания раствора атропина или гоматропина.⁴

В меньшей, но все же в измеримой степени чувствительность сетчатки ослабляется парасимпатически возбуждающими веществами: эзеринном, пилокарпином.⁵

В противоположность этому удастся повысить возбудимость элементов сетчатки стрихнином, который повышает рефлексы. Как на нормальном глазу, так и на амблиопически ослабленном, стрихнин временно повышает остроту зрения, особенно периферического (т. е.

des Auges (Болезни глаза), 1921. О часто наблюдающейся после питья метилового спирта слепоте см. также E. V. Grosz, *Verh. d. Ophthalmol. Ges.*, Heidelberg 1912, а также Buller и Wood, *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 1904; цитировано по Rost, *Med. Kl.*, 1912, Nr 3.

¹ По Ringer-Thamhain Handb. 1877.

² C. I. Bernard, *Système nerveux*, 1858, vol. II, p. 90.

³ Hea d, *Die Sensibilitätsstörungen der Haut bei Visceralerkrankungen* (Расстройство кожной чувствительности при заболеваниях внутренних органов), нем. пер., (Зейфер), 1898.

⁴ См. Fuchs, *Wien. kl. Woch.*, 1912, Nr 1.

⁵ W. R. Hess u. F. Lehmann, *Pflüg. Arch.*, 1926, Bd. 211. Кроме того: Einfluss des Sympathicus und Parasympathicus auf die Erregbarkeit sensibler Nerven (Влияние симпатического и парасимпатического нервов на возбудимость чувствительных нервов), Gräcke и соотр., *Pflüg. Arch.*, 1931. Bd. 228.

расширяет поле зрения
способностью
но может быть
в области виска
Все эти данные
ны в опытах на се
дающее чувствите
Судить о то
шение возбуди
ниях зрительно
лении и действе

Развивающую
ралию (куринук
небольших доз и
Элементы сет
ства, находяще
после пр
твыми, а вскор
буждении, а зат
чатки. Централь
остается нормал

Действие
результатах
раты внутрен
Iris состо
от взаимно п
живается, т
снабжается
oculomotorii
глионарные
диальная м
pathicus и

¹ Dre
² Miss
³ Fil
Sämisch H
⁴ E. S
не привод
жет быть
⁵ Печ
народное
Hannover
ства), Do
Hift, та
вающий та
⁶ К п
⁷ Офи
см. Весе

расширяет поле зрения *), но также и центрального; возрастает также и способность различать цвета различно окрашенных предметов.¹ Это может быть вызвано и на одном глазу путем подкожной инъекции в области виска² или же вкапыванием в мешок конъюнктивы.³

Все эти данные оспаривались на основании, повидимому, точных измерений: ни в опытах на себе, ни у больных с neuritis optica не удалось наблюдать⁴ повышающее чувствительность действие стрихнина.

Судить о том, полезно ли для проторения путей временное повышение возбудимости ганглиозных аппаратов сетчатки при заболеваниях зрительного органа, так же трудно, как об аналогичном применении и действии стрихнина при двигательных парезах.

Развивающуюся вследствие плохого питания, часто в связи с цынгой, гемералопию (куриную слепоту) можно наверняка и в немногие дни излечить приемом небольших доз печени, экстрактов печени или рыбьего жира.⁵

Элементы сетчатки испытывают своеобразное изменение от сантонина, — вещества, находящегося в flores Cinae (см. Противоглистные). Приблизительно через полчаса после приема этого средства ярко освещенные предметы кажутся фиолетовыми, а вскоре после этого — желтыми. Дело заключается в начальном возбуждении, а затем параличе воспринимающих фиолетовый цвет элементов сетчатки. Центральное цветовое чувство (дополнительное видение фиолетового цвета) остается нормальным.⁶

Действие на iris и m. ciliaris. Гораздо точнее мы осведомлены о результатах фармакологического воздействия на двигательные аппараты внутреннего глаза, т. е. на мускулатуру iris'a и m. ciliaris.

Iris состоит из кольцеобразно и радиально расположенных мышц. от взаимно противодействующего сокращения которых зрачок то суживается, то расширяется. Круговая мышца — sphincter iridis — снабжается парасимпатическими постганглионарными волокнами n. oculomotorii, который посылает к gangl. ciliare приводящие преганглионарные нервные волокна в radix brevis. Антагонистическая радиальная мышца m. dilatator iridis⁷ получает иннервацию из n. sympathicus и именно из gangl. cervic. super.; выходящие из него постган-

¹ Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1894, Bd. 33, S. 251.

² Miss Ellaby, Arch. d'ophtalm., 1882, vol. 2, p. 532.

³ Filehne, Pflüg. Arch., 1901, Bd. 83, S. 369; литер. у Uthoff, Gräfe-

Sämisch Handb., 1901.

⁴ E. Schlagintweit, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 95. Правда, не приводятся опыты с проверкой вообще действительности применявшегося, может быть, полученного готовым раствором стрихнина; требуется проверка.

⁵ Печень против куриной слепоты — старое, уже Плинием упоминавшееся народное средство; см. Oslander, Volksarzneimittel (Народные средства), Hannover 1877; см. также v. Henrici Volksheilmittel (Народные лечебные средства), Dorpat 1892; там же литература. Zak, Wien. kl. Woch., 1917, Nr 19 и

Hift, там же, 1918, Nr 34. Действующее начало печени — витамин А, излечивающий также и кератомалицию, см. т. II, стр. 132.

⁶ Knies, Arch. f. Augenheilk., 1898, Bd. 37.

⁷ О физиологическом и фармакологическом доказательстве наличия m. dilatator см. Веселый (Wessely K.), Ber. Ophthalmol. Ges., Heidelberg 1920; против этого —

глионарные волокна проходят через pl. caroticus и идут к мышце рядом с gangl. ciliare ■ виде n. ciliares longi.

M. ciliaris своим сокращением суживает кольцо, в котором растянут хрусталик, так что последний, в зависимости от своей собственной упругости, может стать более выпуклым. Иннервацию для этого m. ciliaris, так же как и sphincter iridis, получает из краниально-автономных волокон n. oculomotorii.

М о г а т и Д о у о н¹ утверждают, основываясь на опытах, а Н е е с е и др. отрицают, что существует антагонистически действующая при посредстве n. sympathici иннервация m. ciliaris, расширяющая кольцо ■ растягивающая более плоско хрусталик. Отрицательные результаты, полученные некоторыми исследователями, нельзя считать решающими, потому что величина аккомодации у взятых для опытов животных ■ без того очень мала.²

Обе системы (краниально-автономные), парасимпатическая и симпатическая, реагируют на воздействие определенных ядов типичным образом: явлениями возбуждения или паралича.

Прежде всего для фармакологического влияния на ширину зрачка имеют значение заложенные в мозгу центры автономного n. oculomotorii. Асфиксия вызывает торможение, а потом паралич этих центров и тем самым внезапное максимальное расширение зрачка, которое, между прочим, служит последним предупреждением об опасности удушья при наркозе.

Центрально обусловленное, вызванное возбуждением шейного n. sympathici и одновременным торможением n. oculomotorii — расширение зрачка наступает при психическом возбуждении, сильном испуге, всяком болевом раздражении, асфиксии,³ а также при непосредственном электрическом раздражении коры большого мозга (gyrus sigmoides), ■ особенности hypothalamus'a,⁴ и даже, хотя и более слабо, тогда, когда перерезаны nn. trigemini (сосудистые нервы iris), а также gangl. cerv. sup. симпатического нерва и даже шейный мозг. Рефлекторное расширение зрачка поэтому отчасти должно объясняться ослаблением тонуса автономного центра n. oculomotorii, т. е. возбуждением соответствующего центрального тормозного аппарата. Если этот тормозный аппарат, который поддерживается ■ деятельном состоянии всевозможными чувствительными раздражениями, придет при устранении последних в покойное состояние, например при естественном или хлораловом сне, то тонус центра n. oculomotorii повышается, и зрачок суживается. По всей вероятности этот корковый тормозный аппарат элективно парализуется морфием, принятым внутрь или введенным подкожно даже при умеренных дозах, едва действующих обезболивающе. Поэтому более или менее сильный миоз является постоянным симптомом действия морфина на

Е. L e u k o, 1927 (по-польски, цит. по Erg. d. Physiol.). Опыты на изолированных мышцах радужной оболочки: Fr. P o o s, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 126; симпатическая иннервация сфинктера iris доказана фармакологически Fr. P o o s — см. выше, а физиологически — J o s e p h, Amer. Journ. Physiol., 1921, vol. 55.

¹ M o r a t e t D o y o n, Arch. de Physiol. norm. et pathol., Juillet 1891.

² См. H e e s e, Pflüg. Arch., 1892, Bd. 52; H e s s u. H e i n e, Gräfes Arch., 1898, Bd. 46.

³ B r a u n s t e i n, Zur Lehre d. Innervation d. Papillenbewegung, Wiesbaden 1894; H. H o e s s l y, Hirndruck u. Papille, Grenzgeb. d. Med. u. Chir., XXX, 1918.

⁴ K a r p l u s u. K r e i d l, Pflüg. Arch., 1909—1911, Bd. 129, 135, 143.

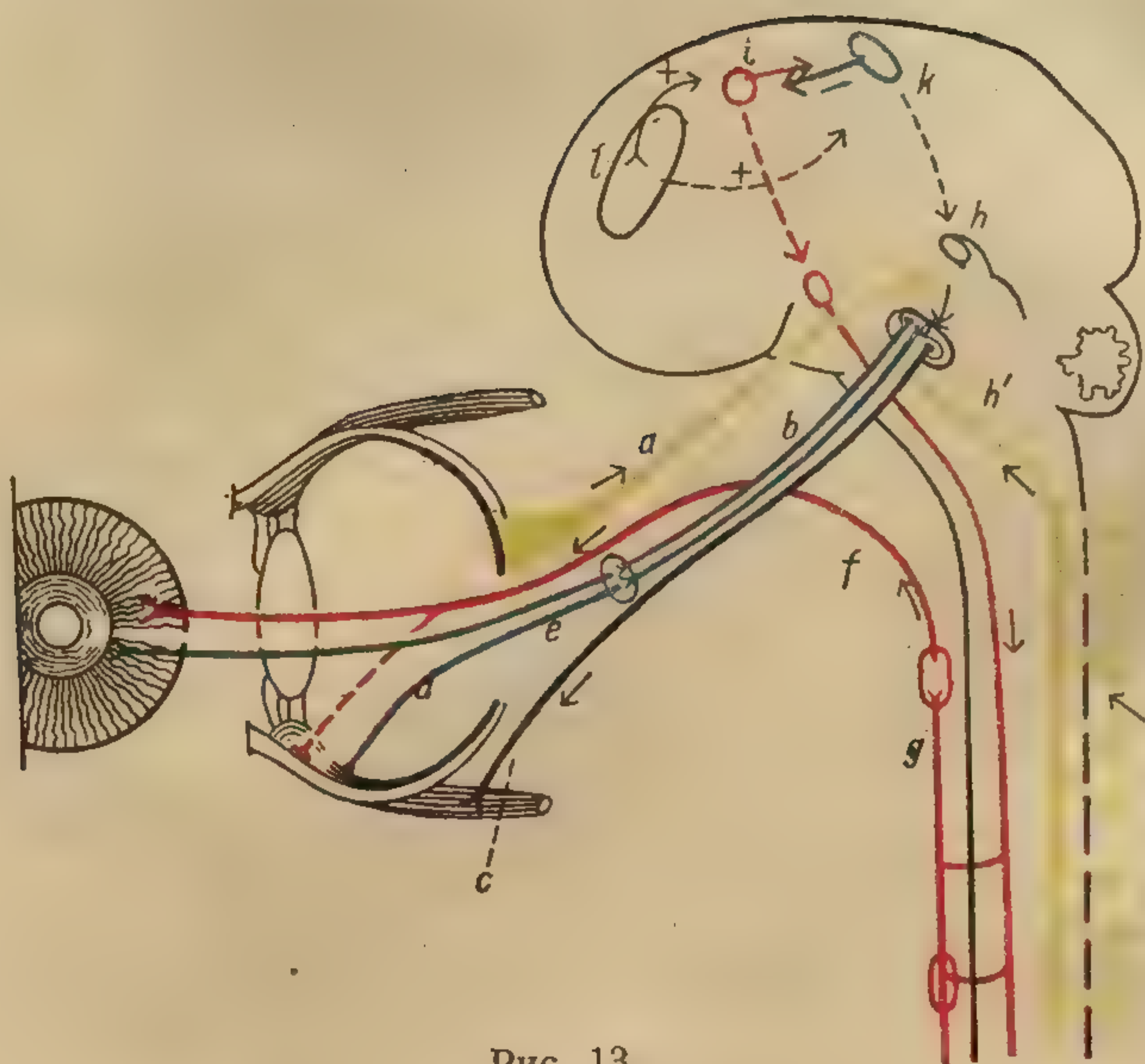


Рис. 13.

Схема иннервации глаза. Желтым обозначены п. opticus и спинномозговые рецепторные клетки и пути. Красным обозначено — п. sympathicus. Синим — п. oculomotorius (парасимпатический).

a — п. opticus; *b* — п. oculomotorius communis; *c* — п. oculomotorius externus; *d* — nn. ciliares oculomotorii (атропин, эзерин, пилокарпин); *e* — ganglion ciliare (никотин); *f* — п. sympathicus (кокаин, адреналин, тетрагидронафтиламин); *g* — ganglion cervicale sup.; *h* — corpus quadrigeminum; *h'* — ядра п. oculomotorii (ботулитоксин); *i*, *k* — симпатические и парасимпатические корковые центры; *l* — сфера представлений.

человека. 1. Атрофия
делает более возбу
на мюз; 2 и то и д
миза. Повидному
однако последний во
ния корковых торм
Привыкание к тако
раздо труднее, чем к

Таким образом
морфийном отрав
незаторможенный
бодрствования нах
сов, исходящих из

Возбуждение само
жение зрачка являетс
действующих судорож
что пикротоксин эле
п. oculomotorii, но все
vagus, pelvici, из чего
как и у их концевых а

Мидриаз и паралич
личом глотания, ■ т
при отравлениях мясом
басой (ботулизм); но
ческих окончаний парас
При этом поражаются
бенности центральная
двойное видение являю
обстоятельство, так же
позволяет легко отличи

Концевые параси
п. ciliages возбужда
из них — сам физос

Физостигмин, или
плода, произрастающего

У кошек и некоторы
motorii даже большими
как правило, расширяют
vol. 35). И другие симпа
морфином.

По наблюдениям, н
Данилевский
К вопросу о влиянии боль
stein'u.

С. Amsler, Arch.
W. J. Meek, Journ.
E. Reentz, Arch.
F. Yoël u. A. E. t
Grünwald, Arch.

Литература у Uht
E. Dickson, Rockef
E. и R. Shevku, Jou
нерных аппаратов (опыты
Arch. f. exp. Path. u. Pha

16
Г. Мейер и Р. Гот

человека.¹ Атропин снимает этот морфийный миоз; кокаин же, который только делает более возбудимыми окончания симпатического нерва, почти не влияет на миоз;² и то и другое говорит за приведенное здесь объяснение морфийного миоза. Повидимому сходный процесс имеет место и в центре сердечного п. *vagi*,³ однако последний возбуждается не только косвенно, путем морфийного оглушения корковых тормозных приспособлений,⁴ но и непосредственно морфином.⁵ Привыкание к такому прямо возбуждающему действию морфина наступает гораздо труднее, чем к его наркотическому действию.⁶

Таким образом, по всем вероятностям, при *миозе во сне*, а также при *морфийном отравлении*, имеет место значительно усиленный, т. е. незаторможенный тонус центра п. *oculomotorii*, который в состоянии бодрствования находится под влиянием сильно тормозящих импульсов, исходящих из коры, а также из промежуточного мозга.

Возбуждение самого автономного центра п. *oculomotorii* и вызванное им сужение зрачка является частым явлением при действии некоторых центрально действующих судорожных ядов, например *пикротоксина*.⁷ Это интересно потому, что пикротоксин элективно возбуждает не только центр парасимпатического п. *oculomotorii*, но все центры известных нам парасимпатических нервов — *chorda*, *vagus*, *pelvicus*, из чего можно заключить, что у всех этих центров, подобно тому как и у их концевых аппаратов, имеется специфическая, общая им всем структура.

Мидриаз и паралич аккомодации, вместе с сухостью рта, глаз, кожи и параличом глотания, а также спазм кишечника и пузыря, наблюдаются также при отравлениях мясом, рыбой, ракушками, устрицами, сыром, а особенно колбасой (*ботулизм*); но они являются здесь результатом паралича не периферических окончаний парасимпатических нервов, а их центров в продолговатом мозгу. При этом поражаются и ядра соответствующих *цереброспинальных* нервов, и особенно центральная иннервация наружных глазных мышц. Поэтому близ и двойное видение являются почти постоянными сопутствующими явлениями. Это обстоятельство, так же как отсутствие общего возбуждения и покраснения кожи, позволяет легко отличить действие этих ядов от отравления атропином.⁸

Концевые парасимпатические аппараты и сфинктере зрачка и пп. *ciliares* возбуждаются ядами группы *физостигмина*. Самый важный из них — сам физостигмин.

Физостигмин, или эзерин, — алкалоид из калабарских бобов, эзере, плода, произрастающего в Африке *Physostigma venenosum*. Формула алка-

¹ У кошек и некоторых других животных кортикальное торможение п. *oculomotorii* даже большими дозами морфина только возбуждается, так что зрачки, как правило, расширяются (H. Gold, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1929, vol. 35). И другие симпатические кортикальные центры у кошки возбуждаются морфином.

² По наблюдениям, которыми мы обязаны Е. Fuchs в Вене.

³ Данилевский (Danilewski) и Лавринович (Lawrinowitch), К вопросу о влиянии большого мозга на дыхание, Харьков 1892, цит. по Graunstein'у.

⁴ C. Amsler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 122; F. D. McCreag a. W. J. Meek, Journ. Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 28.

⁵ E. Rentz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 125.

⁶ F. Yoël u. A. Ettinger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 115.

⁷ Grünwald, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 60.

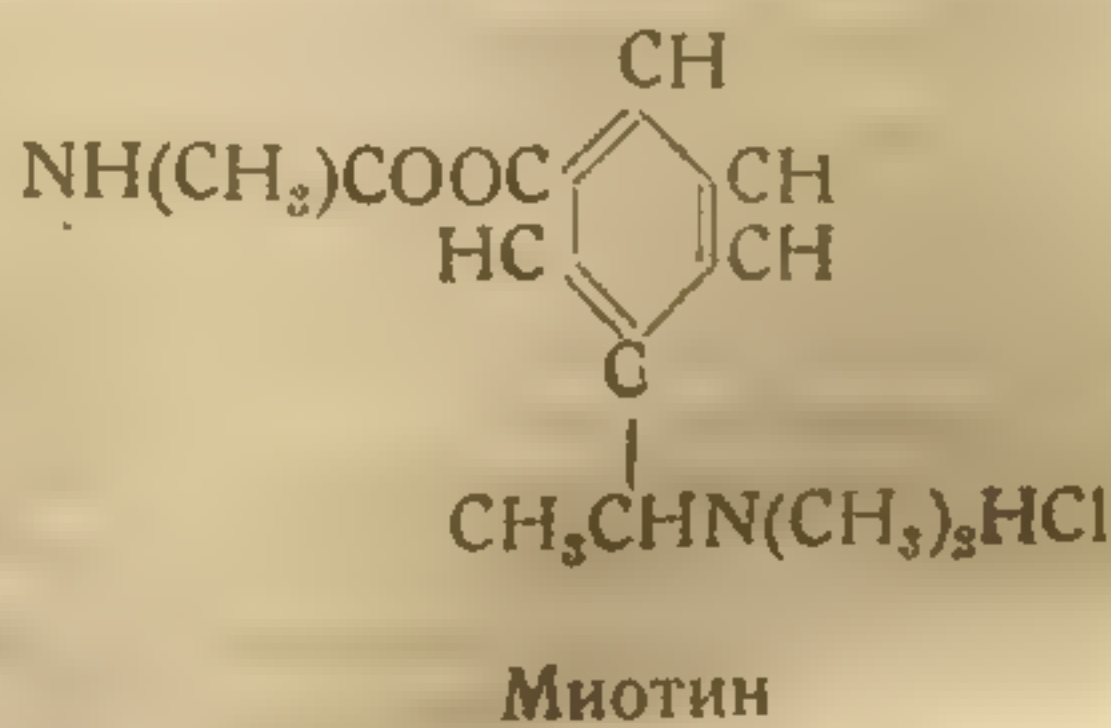
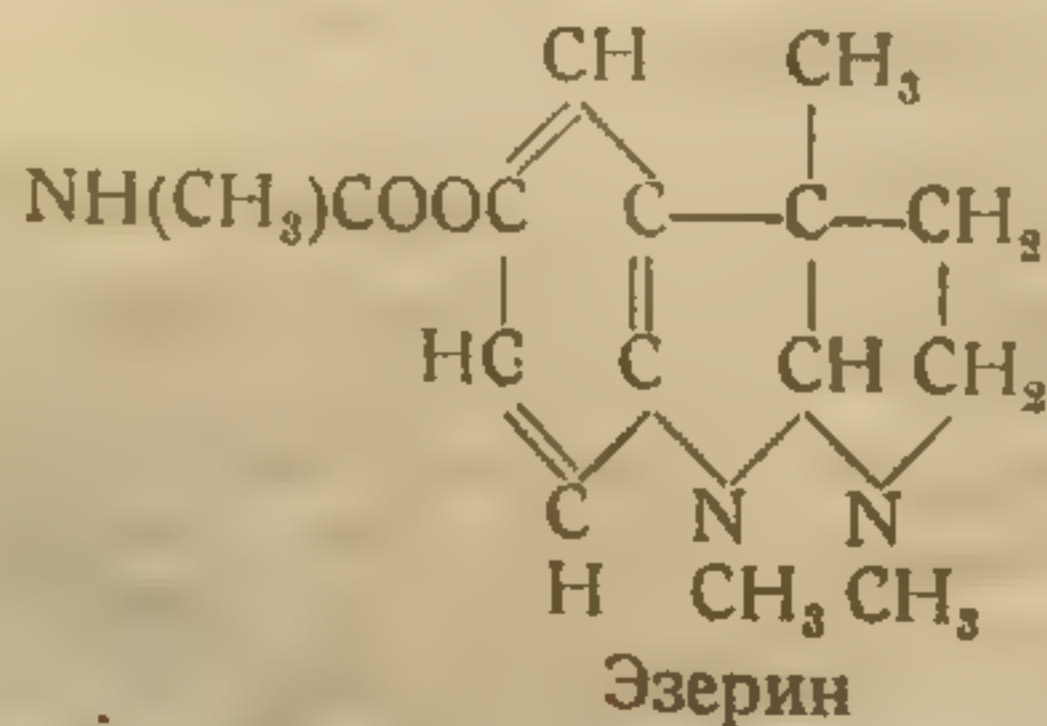
⁸ Литература у Uthoff'a, см. выше, стр. 237. Монография о ботулизме: E. Dickson, Rockefeller Inst. f. med. Res., 1918; см. также E. Dickson и R. Shevky, Journ. exp. Med., 1923, vol. 37. От яда ботулизма возникает сильное повышение порога раздражимости парасимпатических концевых нервных аппаратов (опыты на кошках); о токсине ботулизма: K. Schübel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 96.

лоида¹ — $C_{15}H_{21}N_3O_2$. Он образует с серной и салициловой кислотами хорошо кристаллизующиеся бесцветные гигроскопичные соли (до 0,001! pro dosi, 0,003! pro die *) по ФVII для Physostigminum salicylicum та же дозировка *). Водный раствор их через некоторое время приобретает окраску от красноватой до темновинной, с образованием недействующего продукта окисления (Rubeserin). Кроме эзерина, в калабарских бобах находится второй сходно действующий алкалоид — эзеридин — третий, вызывающий судороги, — калабарин.

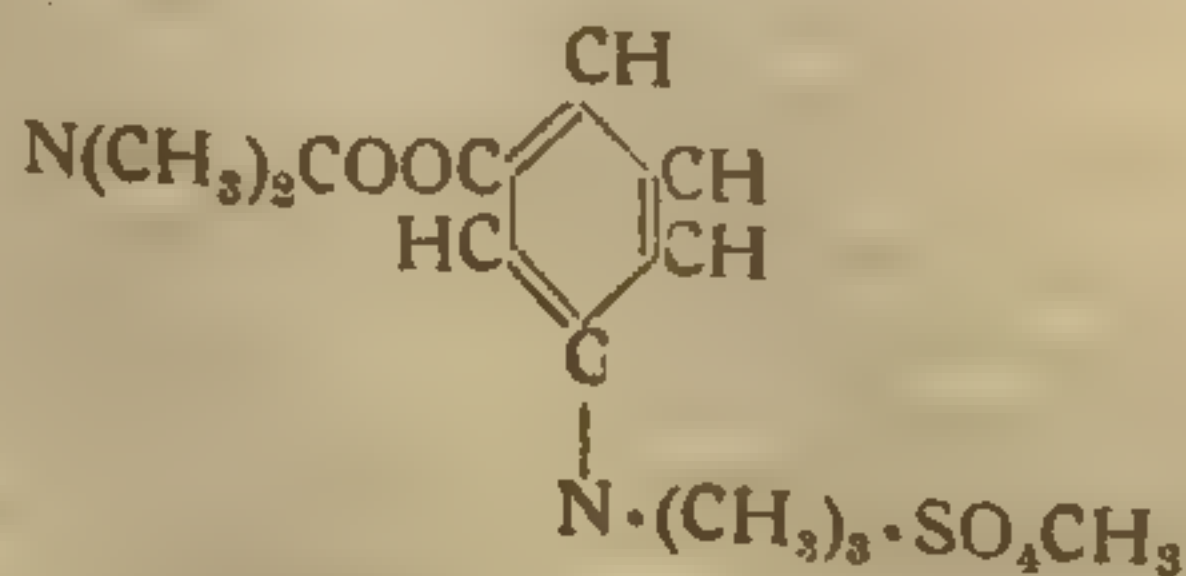
Физостигминовый миоз. Если ввести несколько капель 1% раствора в конъюнктивальный мешок глаза, то приблизительно через 20 минут зрачок суживается и цилиарный мускул начинает сокращаться. Ближняя и дальняя точки видения сближаются, и через полчаса дальняя точка почти совпадает с нормальной ближней точкой. Часа через два спазм аккомодации уже прекращается, в то время как зрачок остается суженным более долгое время; но в то время как аппарат аккомодации оказывается все еще гораздо более возбудимым, чем в норме, и малейший волевой импульс вызывает сильнейшую аккомодацию.²

Для объяснения действия эзерина на зрачок можно бы одинаково допустить как паралич расширяющего, так и спазм суживающего радужку аппарата, или же то и другое вместе. Однако опыт показывает, что дилатор сохраняет свою возбудимость. Так, если у животного, зрачок которого после эзерина максимально сужен, раздражать шейную часть п. sympathici, то зрачок нормально расширяется. Конечно это не доказывает того, что тонус симпатического концевых аппарата радужки не ослаблен все же несколько эзеринем. Это даже

¹ По Stedman a. Barger (Journ. of chem. Soc., 1925, 127), эзерин имеет следующее строение, судя по которому он является производным метил-уретана:



Полученный синтетически, гораздо проще построенный эфир уретана «миотин» повидимому обладает почти таким же действием, как эзерин: White a. Stedman, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1931, vol. 41, также (по Aeschlimann a. Reinert, ibid., 1931, vol. 43; Oppenheimer, D. med. Woch., 1932, Nr. 3, и Weigand, Münch. med. Woch., 1931, Nr. 32) сходен с ним простигмин (Prostigmin), метилсульфат диметилкарбаминил-оксифенил-триметил-аммония.



² Hamer, 1863, по Snellen in Gräfe-Sämisch' Handb., 1905.

тем вероятнее, что вообще всякое возбуждение сфинктера связано, повидимому, с расслаблением дилатора и наоборот.¹

Место воздействия эзерина лежит, следовательно, в сфинктере *iridis* и, по всей вероятности, в парасимпатических *концевых аппаратах* *n. oculomotorii*, потому что эзерин суживает зрачок *при известных условиях* еще и после перерезки коротких цилиарных нервов или удаления *gangl. ciliare*, но уже не действует, если после этой перерезки прошло достаточно долгое время для того, чтобы концевые аппараты могли дегенерировать. Точнее, действие заключается не в непосредственном возбуждении, а в увеличении результатов возбуждения (повышении возбудимости *). Это вытекает из приведенных ниже наблюдений о понижении порога возбудимости нервов под влиянием эзерина. С этим согласуется и то, что после предварительной перерезки *n. oculomotorii*, т. е. после выпадения центральных импульсов эзерин почти не оказывает видимого действия, значит — не может пересилить имеющийся тонус симпатического нерва. Только после перерезки *n. sympathici* действие его становится ясным, наступает сужение зрачка. В этом случае, очевидно, доставляемых кровью химических раздражений достаточно, чтобы благодаря повышению эзеринотом возбудимости вызвать деятельность концевых аппаратов *n. oculomotorii*. Это важно отметить ввиду аналогичного повышающего возбудимость действия эзерина на другие парасимпатические концевые нервные аппараты.

По новейшим, экспериментально обоснованным представлениям² о происхождении описанного здесь действия, физостигмин может вызвать проявление парасимпатического возбуждения только тогда, когда источник собственно возбуждающего вещества, т. е. ацетилхолина, при центрально-нервном длительном тонусе постоянно функционирует. При этом физостигмин тормозит также и постоянно происходящее разрушение возбуждающего вещества (а именно — расщепление его эстеразой в крови и тканях).³ Если возбуждающее вещество совсем не производится или его производится слишком мало, как это бывает, между прочим, при перерезанном нерве, то эзерин не оказывает заметного действия. Следовательно он вызывает не самое возбуждение, а только усиление имеющегося возбуждения: видимое «повышение возбудимости». Пилокарпин и мускарин, наоборот, возбуждают так же непосредственно, как сам ацетилхолин. Этим объясняется давнишнее наблюдение F ü h n e r а⁴ о «сильнейшем из до сих пор известных синергизмов» ацетилхолина и эзерина (рис. 14).



Рис. 14. Препарат пиявки.

Под влиянием действия:
А — ацетилхолина (1 : 1 млн. ■ течение пяти минут); Ph — физостигмина (1 : 1 млн. в течение пяти минут); А + Ph — смеси обоих (по F ü h n e r у⁴).

¹ W a y m o u t h - R e i d, Journ. of Physiol., 1895; W. R. H e s s (о действии эрготамина), Monatsbl. f. Augenh., 1925, Bd. 75.

² O. L o e w i u. E. N a v r a t i l, Pflüg. Arch., 1924, Bd. 206.

³ O. L o e w i u. E. N a v r a t i l, Pflüg. Arch., 1926, Bd. 214; E n g e l h a r d t u. O. L o e w i, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 150; D a l e u. G a d d u m, Journ. of Physiol., 1930, vol. 70; K. M a t t h e s, ibid.; флюорид тоже будто бы лишает эстеразу ее действия.

⁴ F ü h n e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 82; Münch. med. Woch., 1928, Nr. 25.

В цилиарной мышце также под влиянием эзерина становятся «перевозбудимыми» нервные окончания п. oculomotorii, а это ведет к спазму аккомодации. В резуль-

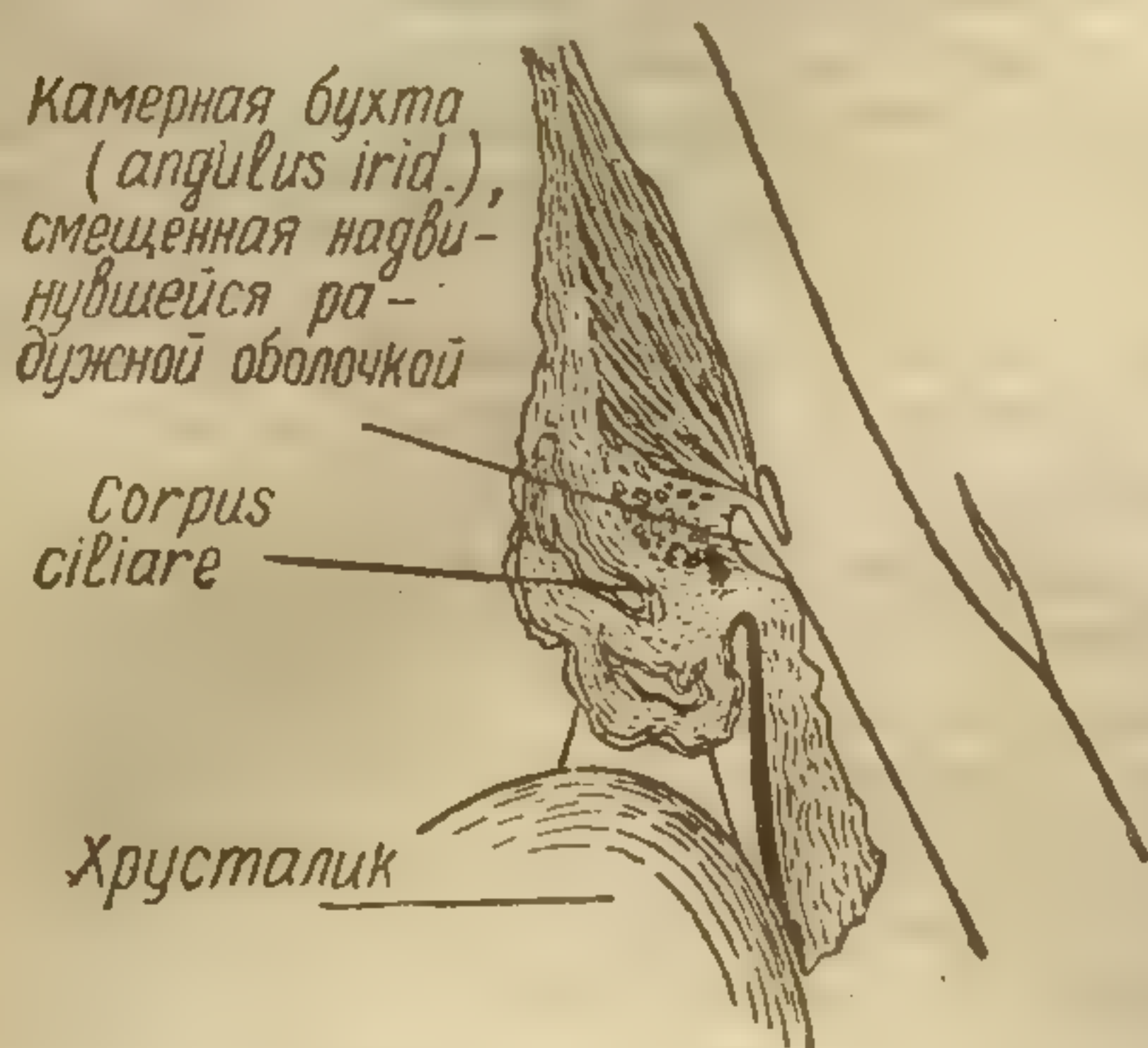


Рис. 15. (По F u c h s'у, Учебник глазных болезней, 1910, стр. 527.)

концентрического втягивания ресничного тела, а особенно вследствие открытия камерной бухты, когда в глаукоматозном глазу она закрыта прижатой к роговице радужной оболочкой (рис. 15). Эзериновое раздражение притягивает радужку к середине зрачка, оттягивая ее от стенки глазного яблока, и таким образом значительно облегчает отток камерной влаги. На рис. 16 и 17 показано действие эзерина и атропина на фиксированных препаратах глаза обезьяны.

У кролика сокращение сосудов радужной оболочки от эзерина является причиной уменьшения давления.² К п а р е,³ наоборот, нашёл на кроличьем глазу под влиянием как эзерина, так и атропина всегда активную гиперемия радужки и отсутствие изменений сосудов глазного дна. Кроме того,



Рис. 16. Действие эзерина на глаз обезьяны (по H e i n e).

¹ Laqueur, Arch. of. Opht., 1877, Bd. 23, S. 149.

² Grönholm, Gräfes Arch., 1900, Bd. 49, S. 620.

³ К п а р е, Влияние атропина и эзерина на обмен в передней камере глаза, Arb. Physiol. Inst., Helsingfors, Festschrift, 1910, S. 215; далее W e s s e l y, 1913, Seidel, Gräfes Arch., 1921/22, Bd. 104 и 107.

при очень тщательно поставленных опытах на нормальном глазу он никогда не мог получить, если не считать быстропреходящих начальных колебаний, изменений *внутриглазного* давления: ни падения его от эзерина ни повышения от атропина. Это объясняется действием нормально функционирующего регулирующего механизма глаза. Но если этот механизм расстроен, то проявляется результат сокращения или расслабления радужки на глазное давление. Доказано, что источником образования камерной влаги, кроме транссудации из сосудов сосудистой оболочки, является истинная эпителиальная секреция цилиарного тела, реагирующая на эзерин и атропин так же, как и секреция всех других истинных желез.¹ Соли кальция тоже уменьшают глазное давление.²

Ввиду этого при *лечении глаукомы* эзерин может служить как для того, чтобы растянуть радужную оболочку и сделать возможной иридэктомию, так и для того, чтобы непосредственно уменьшить патологическое повышение давления.

Впрочем нужно заметить, что при вкапывании $\frac{1}{4}$ — 1% раствора эзерина в конъюнктивальный мешок большая часть вкапанной жидкости попадает через слезные каналцы в носовую и ротовую полости и может таким образом вызвать общее отравление. Чтобы помешать этому, можно временно зажать слезные каналцы пальцем. Само собой разумеется, это относится ко всем вводимым в глаз лекарственным растворам, за исключением масляных.

То же кажущееся *повышение возбудимости*, которое мы наблюдаем на парасимпатическом п. *oculomotorius* после эзерина, имеет место и на всех остальных усиливающих функцию парасимпатических нервных окончаниях и также на нервных окончаниях в потовых железах (повышение возбудимости сердечного п. *vagi*,³ кишечного п. *vagi*, *chordae tympani*, п. *pelvici*).⁴

Поэтому при общем действии физостигмина наступает слезо-⁵ и слюноотделение, секреция слизистых и бронхиальных желез, отделение пота, усиленные сокращения бронхиальной, желудочной и кишечной мускулатуры, рвота и жестокий понос, а также судорожное сокращение



Рис. 17. Действие атропина на глаз обезьяны (по Heine).

¹ E. Seidel, Gräfes Arch., 1918, Bd. 95; Ber. Ophtal. Ges., Heidelberg 1918.
² O. Kleiber, Arch. f. Augenheilk., 1922, Bd. 91.

³ Winterberg, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm., 1907, Bd. 4.

⁴ Loewi u. Mansfeld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62, S. 180.

⁵ Слезотделение возбуждается посредством п. *intermedius* (*facialis*) и топозится шейной частью симпатического нерва. См., между прочим, Arloing, Arch. de Phys. et Path., 1890, 1891; L. R. Müller u. W. Dahl, D. Arch. f. kl. Med., 1910, Bd. 99.

пузыря и при некоторых условиях — матки и, наконец, замедленное сердцебиение. Все эти действия могут быть сняты достаточно большими дозами атропина. *Терапевтически* заслуживает внимания действие на кишечник при атонии его, метеоризме и т. д., а также действие на сердечный и бронхиальный п. *vagus*.

Физостигмин повышает возбудимость не только перечисленных парасимпатических концевых нервных аппаратов, но также и тех, которые снабжают *поперечнополосатую мускулатуру*. Возбудимость концевых пластинок повышается, так что начинают действовать раздражения, бывшие ранее подпороговыми. Если двигательные аппараты настолько парализованы *кураре*, что не действует даже сильнейшее фарадическое раздражение нерва, возбудимость может быть снова восстановлена эзеринем, а затем снова полностью парализована большими дозами *кураре*. Кураризованные, погибающие от задушения животные, после инъекции эзерина, снова начинают дышать и шевелиться (см. *Кураре*, стр. 58).

Физостигмин вызывает на поперечнополосатой мускулатуре еще одно весьма примечательное и теоретически важное явление, именно — *фибриллярные* или, вернее, *фасцикулярные* подергивания, распространяющиеся на все тело и похожие на сильное *дрожание* всего тела при охлаждении. Точку приложения этого действия нужно искать в концевых нервных аппаратах; это действие трудно снимается *кураре* и легко *атропином* (и *адреналином*?).¹

Это заставляет думать о парасимпатической природе пораженных аппаратов.

Чувствительные к эзерину элементы радужки исчезают при дегенерации нервов после удаления nn. *ciliares breves* или *gangl. ciliare*, потому что отсутствует нервное «вещество возбуждения»; однако в радужной оболочке еще сохраняются возбудимые элементы не чисто мышечной природы, а образующие мионевральное промежуточное вещество. Последнее, повидимому, нечувствительно к эзерину, но возбуждается пилокарпином (см. дальше), так что развивается миоз; атропин снимает это пилокарпиновое действие, и, по всем вероятностям, его точка приложения находится здесь же.² При умеренной атропинизации образуется «блок», через который, правда, нормальные импульсы возбуждения из п. *oculomotorii* не могут пройти, импульсы, усиленные действием эзерина, т. е. ставшие более сильнодействующими, проходят. Полная атропинизация преградит затем и для них путь к сократительному веществу.

Наконец нужно упомянуть, что и в *сердечной мышце* эзерин вызывает некоторые явления *возбуждения*, как, например, склонность к экстрасистоле.³ У человека действие терапевтических доз эзерина

¹ Rothberger, Pflüg. Arch., 1901, Bd. 87, S. 189; несогласующееся наблюдение и толкование у J. N. Langley и T. Kato, Journ. of Physiol., 1915, vol. 49; H. Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 82; см. также Frank, Berl. kl. Woch., 1919; *адреналин* прекращает подергивания, что оспаривает K. Zucker, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 96.

² Anderson, Journ. of Physiol., 1905/1906, vol. 33; Cushny, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1914, vol. VI.

³ Winterberg, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm., 1907, Bd. 4 (там же литература). О строго говоря «амфотропном» действии физостигмина см.

(Physostigminum salicylicum или sulphuricum) 0,001—0,002, максимальные дозы 0,001 и 0,003 (те же дозы и по Ф VII*) на сердце сказывается только в усилении вагусного тормозного действия на проведение возбуждения (в усилении отрицательного дромотропного действия *), что может быть использовано с врачебными целями.¹

Повышение нервной возбудимости эзеринном не ограничивается периферическими аппаратами, но проявляется и на некоторых частях головного и спинного мозга. Дыхание ускоряется и углубляется, — результат периферического действия на легочный п. vagus, а также и прямого возбуждения медулярного дыхательного центра.² Двигательные центры коры мозга становятся более возбудимыми, что особенно ясно проявляется при имеющейся уже склонности к эпилептическим судорогам.³

Сходно с физостигмином действует на радужку и цилиарную мышцу пилокарпин (свойства и формулу — см. т. II, стр. 73). Он тоже вызывает миоз, спазм аккомодации и понижение внутриглазного давления, но гораздо более слабый, менее продолжительный и только при гораздо больших дозах (2% раствор), чем физостигмин.⁴ Другое отличие, несущественное для практики, но теоретически важное, заключается в том, что пилокарпин не усиливает нервного импульса, а сам возбуждает непосредственно концевые аппараты. Миотический эффект наступает и после выпадения центральной иннервации (постганглионарная перерезка п. oculomotorii). Несмотря на имеющийся антагонистический тонус симпатического нерва, и по затухании видимого действия не остается латентного состояния видимой повышенной возбудимости, как при эзерине (стр. 244), а наблюдается парез окончаний п. oculomotorii: зрачок становится шире, чем в норме,⁵ аккомодация затрудненной, ближняя точка видения удалена.⁶ Остальные виды действия пилокарпина на парасимпатические концевые аппараты нужно также понимать как прямое их возбуждение.

По своему действию на глаз и на большинство других парасимпатически иннервируемых органов к пилокарпину примыкают никотин, яд из мухомора — мускарин⁷ и холин,⁸ а также эфиры холина;⁹ далее — ареколин, основание, добываемое из орехов бетеля. Введенный каплями в глаз 1% раствор его бромистой соли вызывает миоз и преходящий спазм аккомодации с последующим слабым мидриазом.¹⁰

Противоположное, т. е. парализующее действие на парасимпати-

R. Kolm u. E. Pick, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 184; Danielopolu, Comptes rendus Soc. Biol., 1921.

¹ R. Kaufmann, Wien. kl. Woch. 1912, Nr. 28.

² Rothberger, Pflüg. Arch., 1901, Bd. 87.

³ Harnack u. Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1876, Bd. 5.

⁴ Jaarsma, Diss., Leyden 1880.

⁵ Harnack u. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1880, Bd. 12.

⁶ Falchi, Giorn. della R. Acc. di med. di Torino, 1885.

⁷ Schultz, Arch. f. Physiol., 1898.

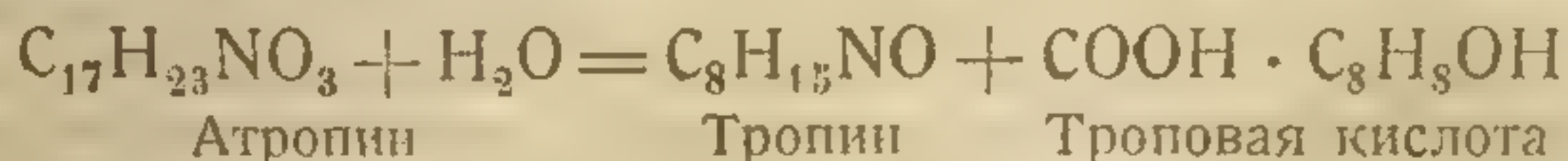
⁸ F. Müller, Pflüg. Arch., 1910, Bd. 134, S. 289.

⁹ H. H. Dale, Journ. of Pharm. a. Ther., 1914, vol. VI, p. 202.

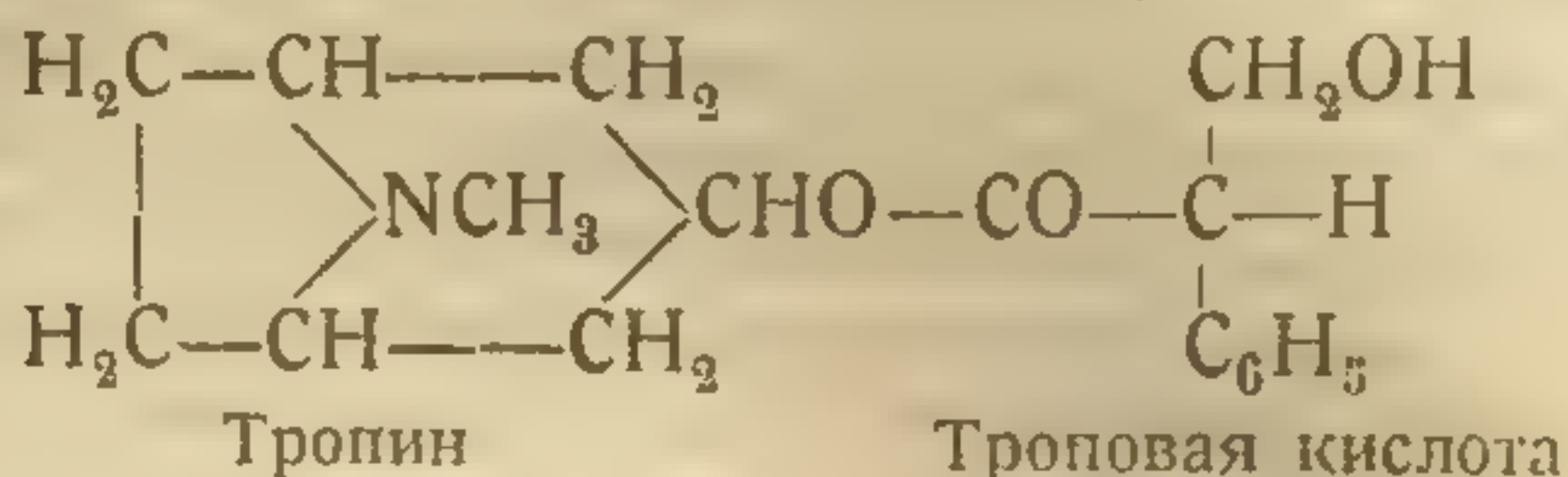
¹⁰ Marmé, Göttinger Nachrichten, 1889; Lavagna, Ther. Monatsschr., 1895, S. 36; Fröhner, Monatsschr. f. prakt. Tierheilkunde, 1894.

чески иннервируемые органы оказывает *атропин* и родственные ему вещества.

Этот алкалоид формулы $C_{17}H_{23}NO_3$ встречается во всех видах растений *Atropa*, *Datura*, *Hyoscyamus*, *Scopolia*, *Duboisia* и др. По своему строению он является эфиром, расщепляющимся под воздействием щелочей или кислот на основной алкоголь — *тропин* и ароматическую *троповую кислоту*.



По Willstätter'у, строение атропина можно выразить следующей схемой:



Эта формула представляет для нас двойной интерес: основная ее часть, тропин, близко родственна экгонию (стр. 209), основной части тоже эфироподобного вещества — кокаина, обнаруживающего в некоторых отношениях действие, сходное с атропином. Троповая кислота содержит, как показывает формула, асимметрический атом углерода, следовательно имеется в виде левовращающей, правовращающей и рацемической, неактивной формы и образует соответствующие тропеины. Обычный атропин неактивен, т. е. является рацемической смесью лево- и правовращающего основания, из которых первое идентично с природным левым гиосциамином.¹ Левый гиосциамин действует на парасимпатические нервные окончания вдвое сильнее атропина, а правый гиосциамин, как показали дальнейшие исследования, на эти аппараты почти не действует.² Такое же замечательное различие обнаружилось и между близко родственными ему алкалоидами — левым и правым скополамином. Аналогичные явления имеются и у других ядов — левого и правого адреналина, эфедрина, ментола и т. д.³ Мы не знаем причин этого различного действия оптических изомеров в животном организме.

Если ввести в конъюнктивальный мешок каплю 1% раствора атропина, то приблизительно через 15 минут зрачок начинает расширяться, вместе с тем удаляется от глаза и ближняя точка видения до полного паралича аккомодации. И то и другое — результат снятия действия парасимпатического п. oculomotorii с сфинктере радужки и п. ciliaris, потому что если после атропинизации глаза раздражать п. oculomotorius внутри черепа или раздражать в орбите короткие цилиарные нервы, то всякая реакция радужки отсутствует, между тем мышца сфинктера еще хорошо отвечает на прямое электрическое раздражение.⁴

¹ G a d a m e r, Arch. d. Pharm., 1901, vol. 239, p. 294.

² C u s h n y, Journ. of Physiol., 1903, vol. 30; ibid., 1905, vol. 32; далее Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1919—1921, vol. 13, 15, 17. То же различие и в наркотической силе: J. Chassagnon, Brit. Med. Journ., 1925.

³ O. Schumann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 138; See I, ibid., 1927, Bd. 122.

⁴ См. S c h u l t z, Engelmanns Arch., там же, литература, 1898. Принимаемое и до сих пор объяснение атропинного действия параличом парасимпатиче-

В той мере, в какой всякий паралич сфинктера, вероятно, повышает тонус антагонистического дилататора и наоборот,¹ атропин действует, повышая тонус или возбудимость иннервируемого симпатически дилататора. Однако этот эффект слабо выражен и не играет существенной роли, потому что даже после сильнейшего атропинизирования всегда удастся еще больше расширить широкий зрачок, центрально — электрическим или периферически — фармакологическим раздражением *n. sympathici*.² Когда угасает естественный центральный тормозящий тонус *n. oculomotorii*, как это бывает во сне³ или в хлораловом наркозе,⁴ тогда широкий в состоянии бодрствования атропиновый зрачок, как правило, становится уже. Из этого следует, что атропин, несомненно, не имеет прямого возбуждающего влияния на окончания симпатического нерва, а только ослабляет действие парасимпатического *n. oculomotorii*.

Действие атропина растягивается на несколько дней, так как паралич аккомодации исчезает полностью через 2—3 дня, а мидриаз только через 8—10 дней. У старых людей действие атропина на радужку невелико, а при пресбиопическом аккомодационном аппарате оно почти равно нулю.

Побочные действия. Обманчивое ощущение *микropsии*, возникающее при введении атропина, объясняется причинами, аналогичными *макropsии* от эзерина. Широкий, не реагирующий зрачок пропускает беспрепятственно и резкий свет, отчего может наступить *ослепление* и *светобоязнь*. Ретракция радужки сжимает фонтановы пространства, затрудняя отток камерной влаги. Поэтому легко возникает *повышение внутриглазного давления*, а у предрасположенных к этому больных — приступ глаукомы.⁵

Атропин не оказывает действия на окончания *n. oculomotorii* ■ поперечно-полосатой радужке птиц и рептилий. Эти окончания, наоборот, парализуются кураре, но удивительно, что они не парализуются многочисленными, ■ остальном действующими подобно кураре, четвертичными аммониевыми основаниями, которые их сильно возбуждают. Таким образом нет полной аналогии в реакции поперечнополосатой радужки и остальных поперечнополосатых мышц

ских нервных окончаний подтверждено О. L o e w i и E. N a v r a t i l, но существенно изменено, так как на сердечном *n. vagus* доказано, что атропин существенно не парализует блуждающий нерв, а препятствует действию на сердечную мышцу образующегося вследствие раздражения *n. vagi* тормозящего «вагусного вещества» (эфира холина), Pflüg. Arch., 1924, Bd. 206; прежние работы там же, Bd. 189 и след. См. также A n d e r s o n, Journ. of Physiol. 1905/6, и D a l e a. G a d d u m, ibid., 1930, vol. 90.

¹ W a y m o u t h R e i d, Journ. of Physiol., 1895, vol. 17. Паралич симпатического нерва, вызванный эрготамином, равносителен возбуждению *n. oculomotorii*; W. R. H e s s, Monatsbl. f. Augenheilk. 1925, Bd. 75.

² P o o s — см. выше.

³ R u d o l p h, Zbl. f. kl. Med., 1892, Nr. 40, S. 833.

⁴ R u d o l p h, Zbl. f. kl. Med., 1876, Nr. 27; см. также U h l r i c h,

⁵ L e v i n s t e i n, Berl. kl. Woch., 1887, Bd. 33, S. 2.

Arch. f. Opht., 1887, Bd. 33, S. 2.
⁵ См. об этом стр. 244, данные К п а р е, Arb. Physiol. Inst., Helsingfors, Festschrift, 1910; G r a s e r, H ö l t z k e, цит. по L e b e r, Gräfe-Sämisch' Handb., S. 349.

у птиц, но зато имеется много общего с фармакологической,¹ а также морфологической² точек зрения в реакции радужки птиц и их сердечной мышцы. Вырезанная радужная оболочка амфибий и рыб, например из глаза угря, сокращается при освещении: атропин снимает его действие.³

Атропинизация глаза делает возможным, благодаря выключению аккомодации, верное определение рефракции, облегчает, благодаря расширению зрачка, офтальмоскопическое исследование хрусталика и глазного дна, операции на хрусталике и т. д. Полное успокоение мышечной деятельности в глазу имеет целительные результаты при болезненном спазме аккомодации, а также при всех воспалительных процессах (ирит и т. д.). Сюда же присоединяется, хотя и слабое, *анестезирующее* действие тропина на чувствительные нервные окончания в роговице и радужной оболочке. Из-за всего этого атропин принадлежит к средствам наиболее употребительным при лечении глаз. Нужно к этому прибавить, что после частого впускания в глаз атропина развивается по неизвестным причинам конъюнктивит, а в редких случаях и отечное набухание век.⁴ При такой повышенной чувствительности к атропину целесообразно применять *Scopolaminum hydrobromicum* (0,1—0,3%);⁵ там, где нужно только быстро проходящее расширение зрачка, предпочтительнее *гоматропин* (1%), потому что он слабо и только на короткое время поражает аккомодацию; также *эйфталмин* (*Euphtalmin* — 2—5%) и *эймидрин* (*Eumydrin* — 1%) (стр. 253).

Периферически тормозящее действие атропина распространяется на всякое парасимпатическое нервное действие. Поэтому он вообще ослабляет движение и тонус гладких мышц, а также деятельность желез. Рот и кожа становятся сухими, и уменьшается желудочная и кишечная секреция. В сердце устраняются тормозящие вагусные вещества, так что сердце бьется очень часто. Одновременно повышается артериальное давление, хотя кожа краснеет при сильном расширении ее мельчайших сосудов, и температура повышается.⁶

По *Danielopolu*, повышение давления есть результат паралича сосудорасширителей области *n. splanchnici*, но очень малые дозы атропина ($\frac{1}{4}$ мг) возбуждают сосудорасширители и понижают кровяное давление.⁷

Приведенные данные позволяют понять характерные симптомы *острого отравления атропином*, которое не очень редко наблюдается у детей: покрасневшая, как при скарлатине, горячая, сухая кожа; очень частое дыхание и пульс; широкие зрачки при сухих и блестящих

¹ H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1893, Bd. 32.

² J. Boeke, Kgl. Akademie van wetensch. te Amsterdam, Juli 1915.

³ Magnus, Zeitschr. f. Biol., 1899, Bd. 38; E. Guth, Pflüg. Arch., 1901, Bd. 85.

⁴ См. Uthoff, Gräfe-Sämisch' Handb., 1901, Bd. 11, Kap. 22; там же литература.

⁵ Скополамин действует на ирис в десять раз сильнее, чем атропин; см. G. Joachimoglu, Berl. kl. Woch.; 1915, Nr. 35; Feddersen, Diss., Berlin 1884.

⁶ Morat et Doyon, Comptes rendus Soc. Biol., 1892.

⁷ Danielopolu et Aslan, Comptes rendus Soc. Biol., 1924, vol. 92.

глазах. К этому присоединяется сильное возбуждение с бредом, смехом или криком, бурные движения или судороги. Вследствие паралича части мускулатуры глотки наступает невозможность глотать и водобоязнь. Под конец наступает центральный паралич, ступор, сонливость, глубокая кома, переходящая в смерть. Совершенно такое же отравление вызывается потреблением семян *Solanum dulcamare*.¹ О сходных по симптомам явлениях при *ботулизме* см. сказанное на стр. 241.

Уже несколько миллиграммов атропина вызывают у человека очень заметные и часто бурные явления отравления, но без опасных последствий. Последние наступают лишь после значительно больших доз. Смертельной дозой для взрослого, — вероятно, еще несколько преуменьшенной, — считается 0,1 атропина, а для детей уже доза в 0,01 может оказаться смертельной.

Крепкие грудные дети переносят удивительно большие дозы (0,5—2 мг в день) неделями, без заметного действия на сердце и зрачок;² наоборот, исхудалые грудные дети чрезвычайно чувствительны и сильно отравляются уже от дозы в 0,2 мг.³

Для распознавания и доказательства отравления волчьими ягодами можно использовать, кроме химической⁴ и именно фармакологической реакции на атропин, и голубую флуоресценцию, придаваемую моче отравленных глюкозидом — скополетином, встречающимся как в белладонне, так и в *Scopolia*.⁵

Медицинская помощь состоит прежде всего в промывании желудка водной взвесью угля. При сильном возбуждении нужно дать морфий; в угрожающем, коматозном стадии, наряду с инъекцией возбуждающих (кофеин, стрихнин, камфора и т. д.), может оказаться полезным обезвреживающее промывание организма обильными вливаниями в вену подогретого рингеровского раствора. Так как пузырь обычно при этом парализован, нужно опорожнить его катетером.

Как результат *хронического отравления* атропином или родственными ему алкалоидами при длительном медицинском употреблении могут наступать отсутствие аппетита, исхудание, потеря веса.⁶ Возможно, что это зависит главным образом от постоянного или часто повторяющегося нарушения секреции желез.⁷

Замечательна малая чувствительность некоторых травоядных, именно коз, овец и кроликов, к атропину; у кроликов она обусловлена способностью их крови

¹ Hilbert, Münch. med. Woch., 1914, Nr. 52.

² Красногорский (N. Krasnogorski), Monatsschr. f. Kinderheilk., 1914, Bd. 12.

³ P. Heim, Monatsschr. f. Kinderheilk., 1919, Bd. 15.

⁴ Реакция Vitali см. E. Schmidt, Pharm., Braunschweig 1911. Реакция Wasicky (реактив Эрлиха): Zeitschr. f. anat. Chemie, Bd. 54; очень чувствительное биологическое определение на сердце лягушки см. у Fleischmann, Berl. kl. Woch., 1911, Nr. 3.

⁵ A. Paltauf, Wien. kl. Woch., 1888, Nr. 5.

⁶ Анрен, Pflüg. Arch., 1880, Bd. 21; Magrandon de Montyel, Bull. de Thér., 25 Febr. 1894, vol. 126.

⁷ См. об этом физиологические и гистологические данные о слюнных и поджелудочной железе кошек, хронически отравляемых атропином у H. Arima, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918; Bd. 83; H. Metzner, Verh. Ges. deutsch. Naturw. zu Köln, 1909; Verh. deutsch. phys. Ges., 1912.

превращать атропин в недеятельное вещество или разрушать его.¹ Такой же способностью обладает печень.² Лошади и коровы гораздо чувствительнее. Средней величины собаки переносят до 1 г и больше, а кошки умирают уже от нескольких сантиграммов.

Терапевтически атропин, кроме лечения глазных болезней, может быть применен везде, где показано соответствующее воздействие на концевые аппараты парасимпатической нервной системы, следовательно для прекращения: секреции желез, потоотделения, слюноотечения или слезотечения, судорожных состояний гладкомышечных органов, — желудка, кишечника, сфинктеров желчного и мочевого пузыря, матки и т. д., — или для угнетения возбужденного вагуса, а кроме того и для возбуждения центральной нервной системы, именно — дыхательного центра.³

Из *препаратов*, кроме сернокислой соли (0,0005—0,001 г. *pro dosi*, 0,003 *pro die* * по Ф. VII та же дозировка *), применяются и галеновы экстракты и тинктуры из листьев белладонны, белены (*Hyoscyamus*) и т. д. Экстракты содержат 1—1,5% алкалоидов, являющихся, смотря по методу приготовления, изменчивой смесью атропина и гиосциамина. В белене вместе с гиосциамином имеется в небольших количествах и гиосцин (*скополамин*), чем объясняется его более сильное наркотическое действие, так же как действие применявшегося прежде нечистого гиосциамина.⁴ Чистая соль лево-вращающего гиосциамина по характеру действия не отличается от рацемического атропина, но действует приблизительно вдвое сильнее.⁵

Вещества, заменяющие атропин. Аналогично с атропином построен *гоматропин*. Он действует качественно сходно с атропином, но количественно слабее и менее продолжительно. *Гоматропин* — синтетически полученный эфир тропина и миндальной кислоты — $C_6H_5CHON \cdot COOH$.⁶ Максимальные дозы — те же, как для атропина. Скополамин или гиосцин — $C_{17}H_{21}NO_4$, также иногда употребляющийся в $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{5}$ % растворе как расширяющее зрачок средство, но чаще применяемый как центрально действующий наркотик (стр. 99),

¹ Fleischmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62, S. 518.

² Cloetta, ibid., 1911, Bd. 64, S. 427.

³ При одновременном оглушении ядами (снотворные, опий и т. д.) собственная наркотическая сила атропина и его изомеров по большей части усилена, а возбуждающая в таком случае не действует. Но при более слабом отравлении морфием небольшие дозы могут возбудить дыхание и кровообращение: Binz, D. med. Woch., 1877, Nr 12; Reichert, Therapy monthly, Philadelphia 1901.

⁴ Ladenburg, Liebig Ann., 1881, Bd. 206. О количественном фармакологическом определении алкалоидов белладонны (опыт на блуждающем нерве у наркотизированных кроликов) см. E. Rothlin, Pflüg. Arch., 1924, Bd. 206. Количественное определение (опыт с эфирным наркозом): Garcia, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 134.

⁵ Cushman — см. выше.

⁶ По Macht, Arch. int. de Physiol. et de Thér., 1922, vol. 27; парасимпатотропное действие гоматропина очень слабо, но он, как все соединения миндальной кислоты, парализует, аналогично папаверину, непосредственно гладкую мышцу.

является троповым эфиром скополамина — $C_8H_{13}NO_2$. Введением метиловой группы можно получить из третичного атропина четвертичное основание, *метилатропин*, предложенный под названием *эймидрина* (Eumydrin). Общее отравляющее действие у него значительно ослаблено, а местное действие на глаз сохранено.¹

Синтетически приготовлен алкалоид *эйфталмин* (Euphtalmin) ($C_{17}H_{25}NO_3$), солянокислый эфир миндальной кислоты и метилвинилдиацетоналкамина; как и гоматропин, он тормозит действие п. oculomotorii, но для этого требуются более крепкие (5—10%) растворы.²

Кокаин. Сосудосуживатели глаза, радиальная мускулатура радужной оболочки и гладкая мускулатура век (мюллеровская мышца) иннервируются симпатическими нервами. Окончания этих нервов возбуждаются растворами солей кокаина (1%) при вкапывании их в конъюнктивальный мешок; но этим путем кокаин не достигает сосудов сетчатки, так что их сужение наблюдается только при общем отравлении кокаином.³ Сосуды конъюнктивы и радужной оболочки, наоборот, сильно суживаются, зрачок расширяется и глазная щель тоже несколько расширяется. *Мидриаз* — не максимальный, и реакция радужной оболочки на свет сохраняется в ограниченной мере, т. е. окончания п. oculomotorii сохраняют свою функциональную способность, что в опыте на животном может быть доказано на кокаинизированном глазу эффективным раздражением п. oculomotorii в полости черепа. *Аккомодация* также почти не нарушается. Только после длительного промывания глаза крепким (5%) раствором кокаина окончания п. oculomotorii теряют свою возбудимость.

Если перерезать симпатический нерв периферично от gangl. cerv. sup., то кокаин еще расширяет суженный зрачок; но когда через некоторое время наступает дегенерация окончаний п. sympathici, тогда кокаин больше не оказывает заметного действия; последнее, следовательно, распространяется только на нервные аппараты.⁴

Так как кокаин парализует чувствительные окончания тройничного нерва в роговице и конъюнктиве, можно бы думать, что и мидриаз является результатом выпадения чувствительных раздражений и вызванного ими рефлекторного сокращения радужной оболочки. Однако это опровергается тем фактом, что другие, тоже анестезирующие средства, как голокаин [Holocain, β-эйкаин (β-Eucain)] и т. п., не вызывают мидриаза.

Внутриглазное давление, как правило, понижается кокаином, что, вероятно, нужно отнести к сокращению выделяющих камерную влагу сосудов цилиарного тела и радужки. Однако ретракция радужной оболочки противодействует уменьшению давления, смещая шлеммов канал, и даже приводит у болеющих уже глаукомой к острым приступам болезни.⁵

¹ Lindenmeyer, Berl. kl. Woch., 1903, Nr. 47.

² Treutler, Kl. Mon. f. Augenheilk., 1897, S. 285.

³ Uthoff, см. выше, стр. 144.

⁴ Schultz, Dubois' Arch. f. Physiol., 1898.

⁵ Литература у Uthoff'a, S. 145.

Быстро наступающий и длящийся только несколько часов мидриаз, анестезия роговицы и конъюнктивы и обескровливание соответствующих тканей — главные причины, сделавшие кокаин, с того времени как его предложил К о л л е r,¹ средством, без которого трудно обойтись в глазной практике. Для анестезии роговицы достаточно повторного вкапывания 2—5% раствора кокаина; для анестезии радужной оболочки нужен 10% раствор. Ценность средства немного ограничивается тем, что под его влиянием повреждается эпителий роговицы. Легко наступают диффузные помутнения роговицы, и заживление ран ее замедляется кокаином. Замещающие кокаин вещества (стр. 213), повидимому, менее пригодны в глазной практике.²

Из того факта, что удаление *gangl. Gasseri* (а также проходящих в *ramus ophthalmicus* сосудорасширителей передней части глаза) вызывает невропаралитический кератит, следует, что выключение чувствительных окончаний тройничного нерва прямо вызывает трофические расстройства, если при этом сужены сосуды глаза. Если, однако, одновременно перерезать и шейный симпатический нерв, а с ним и сосудосуживающие нервы глаза, то не наступает изменений роговицы.³ У человека, впрочем, кератит после одностороннего удаления *gangl. Gasseri* отсутствует вследствие рефлекторно-сочувственного моргания века и на стороне удаленного *gangl. Gasseri*.⁴

Наконец и адреналин, или супраренин, и родственные ему или сходно построенные синтетически приготовленные соединения⁵ влияют на иннервируемые симпатической системой элементы глаза и именно так, как сильнейшее раздражение симпатического нерва.⁶ Введенный внутривенно в долях миллиграмма, он вызывает очень сильное, но длящееся лишь несколько секунд расширение зрачка и заставляет временно еще больше расширяться даже максимально расширенный атропином зрачок.⁷ Одновременно глазное яблоко выпячивается вперед, и сосуды глаза суживаются. При вкапывании в глаз растворов 1:1000 и даже 1:10 000 адреналин очень сильно суживает сосуды конъюнктивы, так что слизистая совсем бледнеет. Однако у человека обычно адреналин не вызывает заметного мидриаза, равно как у собаки и кошки,⁸ но легко вызывает у кролика и особенно у лягушки.⁹ Если же симпатический аппарат радужки сам по себе более возбужден или менее чем обычно заторможен антагонистичным парасимпатическим п. *oculomotorius*, то вкапывание адреналина вызывает ясный или сильный мидриаз. Это встречается иногда у человека в некоторых случаях

¹ Koller, Wien. med. Woch., 1884, Nr. 43/44.

² Marx Corp., Kl. Monatsbl. f. Augenheilk., 1928, Bd. 81.

³ Spallita, Arch. di Ophthalm., Ann. 2, fasc. 1—4, 1884; по Axenfeld'y, Ergebn. d. allg. Path. etc. Lubarsch u. Ostertag, 1895.

⁴ Krause, Münch. med. Woch., 1895.

⁵ Loewi u. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 53; G. Barger a. Dale, Journ. of Physiol., 1910, vol. 41. О строении адреналина см. стр. 543.

⁶ Wessely, Ber. d. Ophthalm. Ges., Heidelberg 1900.

⁷ Lewandowsky, Zbl. f. Physiol., 1899, Bd. 12.

⁸ W. H. Schultz, Proc. Soc. for exp. Biol. a. Med., N. Y., 1908, vol. 6, 1, p. 23.

⁹ Meltzer u. Auer, Proc. Soc. for exp. Biol. and Med., N. Y., 1904, vol. 1, p. 47.

базедовой болезни с повышенной возбудимостью симпатической иннервации (экзофтальм, тахикардия), с другой стороны — при недостаточности pancreas (случаи тяжелого сахарного диабета у человека, экстирпация pancreas у собак и кошек). Поэтому в некоторых случаях реакция на адреналин может иметь диагностическое значение.¹

Концевые аппараты п. sympathici становятся также более возбудимыми, если они отделены от своего центра, gangl. cerv. super. Тогда у кролика сильный и длительный мидриаз вызывается уже вливанием в конъюнктиву или подкожным впрыскиванием вообще недействующих доз адреналина.² Такое же повышение чувствительности к адреналину после отделения от центральной нервной системы наблюдается и на симпатической иннервации потовых желез, артерий, кишечника³ и т. д.

Фармакологически кокаин повышает восприимчивость всего двигательного аппарата п. sympathici к адреналину. Количества кокаина, не имеющие сколько-нибудь значительного влияния на радужную оболочку кошек и собак, способствуют тому, что вкапывание адреналина вызывает сильный мидриаз; это проявляется еще более ясно в воздействии на симпатическую иннервацию кишечника и пузыря и на сосудодвигатели. Представляется поэтому вероятным, что явления, известные как симпатическое возбуждающее действие кокаина, вполне или отчасти основаны на сенсibilизации двигательных аппаратов симпатического нерва к адреналину, всегда имеющемуся в крови, хотя и в подпороговых количествах.⁴

Сходно с кокаином действуют на dilatator iridis и мюллеровскую мышцу извлеченные из *Ephedra vulgaris* алкалоиды эфедрин (Ephedrin) и псевдоэфедрин (Pseudoephedrin),⁵ а также β-тетрагидронафтиламин (β-tetrahydronaphtylamin).⁶

Благодаря своему местному суживающему действию на сосуды конъюнктивы, а при подконъюнктивальной инъекции — и на сосуды радужной оболочки и цилиарные сосуды, адреналин, а также более долго действующий стрифнон (Stryphnon), в форме глаукозана (Glaukosan),⁷ и эфедрин, особенно в соединении с кокаином, имеют в глазной практике соответствующее терапевтическое применение.

Симпатически иннервируемые глазные мышцы расслабляются виннокаменно-кислым эрготамином (стр. 334, две капли 1/2% раствора в глаз), а управляемые парасимпатической системой антагонисты соответственно сокращаются: эрготиновый миоз.⁸

¹ Loewi, Wien. kl. Woch., 1907, Nr. 25; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 59. Причиной повышенной чувствительности к адреналину является, по видимому, гипергликемия. A. Loewy u. Rosenberg, Bioch. Zeitschr., 1914, Bd. 67, S. 323..

² Meltzer a. Auer, Amer. Journ. of Physiol., 1904, vol. 11.

³ Dieden, Arch. f. kl. Med., 1915, Bd. 117, u. Zeitschr. f. Biol., 1916, Bd. 66; Arloing, Arch. de Physiol. et de Path., 1890/91 (секреция слез), и K. Shimidzu, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 104; Takakuzu, Zeitschr. f. Biol., 1922, Bd. 75. О тормозящем влиянии вышележащих центров см. также F. B. Hoffmann, Zeitschr. f. Biol., 1920.

⁴ Fröhlich u. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62, S. 159.

⁵ Günsburg, Virch. Arch., 1891, Bd. 124, S. 75. О близком химическом и фармакологическом родстве адреналина и эфедрина: K. K. Chen a. C. F. Schmidt, Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1924, vol. 24, p. 405.

⁶ Stern, Virch. Arch., 1889, Bd. 115 u. 117.

⁷ Глаукозан = адреналин, + стрифнон, рекомендуют вводить под конъюнктиву 0,3—0,4 при глаукоме: Hamburger, Med. Kl., 1925, Nr. 40.

⁸ W. R. Hess, Kl. Monatsbl. f. Augenheilk., 1925, Bd. 75.

Наружные части глаза, роговица и конъюнктива, испытывают при **воздействии** вяжущих, едких или **вызывающих** воспаление **веществ** изменения, аналогичные другим слизистым. Поэтому в общем можно сослаться на главу о фармакологии воспалительных процессов. То же относится к **антисептическим** веществам, из которых в глазной практике применяются мягко действующие нерастворимые соединения ртути, желтая окись ртути¹ и белая осадочная ртуть в виде мазей, каломель в виде мельчайшего порошка (Hydrarg. chlor. var. par.) для наружного применения. Можно дезинфицировать и внутренние части глаза, а именно **уротропином** (Urotropin, Hexamethylentetramin, т. II, стр. 257).²

Здесь можно еще особо отметить действие абрина, токсина или вероятно токсальбумоида,³ получаемого из семян *Abrus precatorius* (семена Jequirity). Следы его, нанесенные на конъюнктиву, вызывают острый, быстро протекающий конъюнктивит с выхождением лейкоцитов и сильной серозной инфильтрацией, которая в некоторых случаях оказывается полезной при лечении торпидной трахомы для обратного рассасывания трахоматозных помутнений роговицы. Как и всякий токсин белкового характера, абрин вызывает в животном теле образование антитоксина — **антиабрина**, при помощи которого удастся умерять слишком сильное действие абрина на глаз.⁴

Другое средство, тоже вызывающее сильный хемоз конъюнктивы и отек век, а потому применяемое, как и абрин, для просветления помутнений роговицы, это синтетически полученный алкалоид, **дионин** (Dionin), солянокислый этил-морфин (в 1—10% растворе), а также **перонин** (Peronin) — солянокислый бензил-морфин.

¹ Действующее начало незаменяемой мази, «Pagenstechersalbe», Ung. hydr. flav. via humida par.

² Переход уротропина из крови в камерную влагу и отщепление в ней формальдегида: Jl. Remelé, Arch. f. Ophtalm., 1915, Bd. 90, S. 426.

³ S. Martin a. Wolfenden, Proc. Roy. S., London 1889, vol. 46; см. о том же Osborne, а также Mendel a. Harris, Amer. Journ. of Physiol., 1905, vol. 14.

⁴ Römer, Gräfes Arch. f. Ophtalm., 1901, Bd. 52, S. 72.

ФАРМАКОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ¹

ХИМИЗМ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Фармакология пищеварительных желез. Секреция слюны. Химическая обработка пищи начинается в полости рта *секретами слюнных желез*, по преимуществу околоушных (gl. parotides), подчелюстных (gl. submaxillares) и подъязычных (gl. sublinguales), получающих свою секреторную иннервацию, с одной стороны, от симпатического plexus caroticus, а с другой — от краниально-автономных парасимпатических нервов. Парасимпатические волокна поступают в gl. parotis из n. glossopharyngeus через n. Jacobsonii и n. auriculotemporalis и в gl. submaxillaris и gl. sublingualis из n. facialis (n. intermedius) через входящую в n. lingualis chorda tympani. Оба вида нервов подводят к железам сосудодвигательные волокна, n. sympathicus — суживающие, а парасимпатические нервы — сосудорасширяющие, и в этом отношении они, как обычно, являются антагонистами. Их секреторные волокна в некотором смысле тоже антагонистичны, поскольку их возбуждение вызывает в железах² противоположные колебания электрического тока. Хотя и те и другие волокна вызывают секрецию слюны, но слюна эта различна и в количественном и в качественном отношениях: симпатическая слюна не обильна и вязка,³ хордовая⁴ — обильна и жидка.

Секреция желез может быть вызвана *рефлекторно с коры мозга возбуждением аппетита*: «слюнки потекли», — но может быть вызвана и тошнотой (nausea), потому что всякое возбуждение рвотного центра передается и на слюнные центры. Наконец саливация может быть вызвана также с субкортикальных и медуллярных центров и даже через короткий рефлекторный путь⁴ — с кончика языка через подъязычный узел, путем вкусовых, обонятельных и всяких других раздражений. К последним принадлежит особенно механическое раз-

¹ Подробно о физиологии пищеварительных желез см., между прочим, у O. v. F ü r t h'a, Lehrb. d. physiol. u. path. Chemie, Leipzig 1928; об иннервации пищеварительного тракта см. в особенности у L. R. M ü l l e r, Lebensnerven (Жизненные нервы), Berlin, Springer, 1924. Патология: v. N o o r d e n, Schmidts Klinik der Darmkrankheiten (Клиника кишечных болезней), Wiesbaden 1921.

* Из русских сочинений см. также: И. П а в л о в, О работе главных пищеварительных желез, Л. 1924; Б. Б а б к и н, Внешняя секреция пищеварительных желез, М.—Л. 1927; Е. Л о н д о н, Физиология и патология пищеварения, М.—Л. 1924*.

² B a y l i s s a. B r a d f o r d, Proc. Physiol. soc. Journ. of Phys., 1883, vol. 6.

³ Только у кошек симпатическая слюна немного беднее золой, чем хордовая. L a n g l e y, Journ. of Physiol., 1885, vol. VI, p. 92.

⁴ W e r t h e i m e r, Arch. de Physiol., 1890.

дражение жеванием, которым вызывается обильное выделение из gl. parotis.

У долго и основательно жующих травоядных окологлоточная железа гораздо сильнее развита, чем у более быстро глотающих, кусающих плотоядных и животных, живущих в воде. Среднее количество выделяемой человеком слюны очень значительно; в течение часа под влиянием раздражения жевательными движениями выделяется 500—700 г; ¹ живые речевые движения также оказывают действие, так что ■ 24 часа легко может быть выделено 1—2 кг (у лошади или вола свыше 40 кг).

Химические раздражители — кислота, горькие вещества, острые вещества, как горчица, вызывают рефлекторно со слизистой рта выделение жидкой слюны, главным образом подчелюстными железами.

Непосредственное влияние на степень слюноотделения оказывают следующие факторы:

1. *Свойства крови*, т. е. содержание воды в крови и тканях; если оно очень низко, например после сильного потения или поноса, слюна иссыкает. ²

В остальном слюнная секреция в широких пределах независима от кровоснабжения желез, химического состава крови и даже от веществ, которые переходят в слюну, как, например, иодиды и бромиды. Соли многоосновных кислот и сахар не выделяются слюной, окиси металлов выделяются только в виде галоидных соединений. ³ В этом существенное различие между железами в узком смысле слова и почками.

2. *Состояние возбуждения бульбарных центров хорды*: высокое артериальное давление его повышает, ⁴ так же, как и центрально действующие парасимпатические яды, например пикротоксин. ⁵

3. *Вещества, возбуждающие или парализующие нервные аппараты*, расположенные вне желез или в них. Краниально-автономные аппараты возбуждаются в местах их окончаний *стимулирующими парасимпатическими ядами* — пилокарпином, физостигмином, мускарином, ареколином, а в соответствующих ганглиозных клетках (в синапсах) — никотином.

Солянокислый холин, хлорид оксиэтил триметиламмония — $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4)\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$ — широко распространенное в организме основание, — содержится комплексно связанным ■ лецитине. Возможно, что он имеет значение для поддержания нормального тонуса парасимпатических узлов и нервных аппаратов, может быть, подобное тому, какое имеет адреналин для соответствующих симпатических нервных аппаратов. Некоторые легко образующиеся, но и легко омыляемые сложные эфиры холина и кислот, ⁶ например солянокислый ацетилхолин — $\text{CH}_3\text{COO}(\text{C}_2\text{H}_4)\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$ — действуют гораздо сильнее. Аце-

¹ T u s z e k, Zeitschr. f. Biol., 1876, Bd. 12, S. 534.

² И при сильном повышении осмотического давления вследствие инъекции соли или сахара: W e y e r t, 1891; J a p e l l i, 1906/1908; остальные у S t e j s k a l, Grundl. d. Osmother., Wien 1922.

³ C l. B e r n a r d, Arch. gén. de méd., 1853, vol. 1, p. 5.

⁴ Например сдавление аорты или быстрое вливание больших количеств изотонического раствора поваренной соли в вены: W e r t h e i m e r e t B a t t e z, Comptes rendus Ac. Sc., Paris 1913, vol. 156, 1250.

⁵ G r ü n w a l d, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 60, S. 249.

⁶ P l a t t n e r u. H i n t n e r, Pflüg. Arch., 1930, Bd. 225.

тилхолин находится в органах, например в селезенке млекопитающих,¹ как их постоянная составная часть.²

Солянокислый эфир холина и карбаминовой кислоты— $\text{NH}_2\text{COO}(\text{C}_2\text{H}_4)\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$ действует в 20—100 раз сильнее, чем ацетилхолин; он неограниченно стоек в растворе, перенося кипячение, и действует через кишечный канал³ (стр. 620).

*По Dale ацетилхолин является тем химическим возбудителем, который, во-первых, во всей вегетативной системе, как парасимпатической так и симпатической, передает возбуждения в ганглиях с преганглионарного волокна на постганглионарное (возбуждая клетку II нейрона) и, во-вторых, в парасимпатической системе, кроме того, является передатчиком возбуждения с окончаний парасимпатических нервов (т. е. окончаний постганглионарных волокон) на рабочий орган. В последнем случае роль его аналогична роли адреналина (симпатина) в симпатической системе (Dale). Существенной разницей в свойствах ацетилхолина и адреналина (симпатина) является чрезвычайно быстрая разрушаемость первого в организме по сравнению с адреналином. Это свойство важно в том отношении, что действие ацетилхолина ограничивается одним органом и не передается на другие, что было бы часто невыгодно ввиду тормозящего действия парасимпатической системы на такие важные органы, как сердце (замедление), легкие (сужение бронхов), глаз (сужение зрачка). См. Саппоп, речь на XV Международном физиологическом конгрессе. *

Известно слюногонное действие табака, именно жевательного табака. При применении пилокарпина с другими целями секреция слюны часто является тягостным побочным действием. Наоборот, небольшими дозами пилокарпина (приблизительно 0,04! pro die) успешно пользуются при отсутствии слюноотделения, вызванном нервными или другими причинами, что часто очень затрудняет прием пищи; пользуются также нейцезолом (Neucesol), действующим подобно ареколину; применяется в 5% растворе по 0,5—1,0 см³ подкожно или в таблетках по 0,05 г при мучительной сухости во рту.⁴

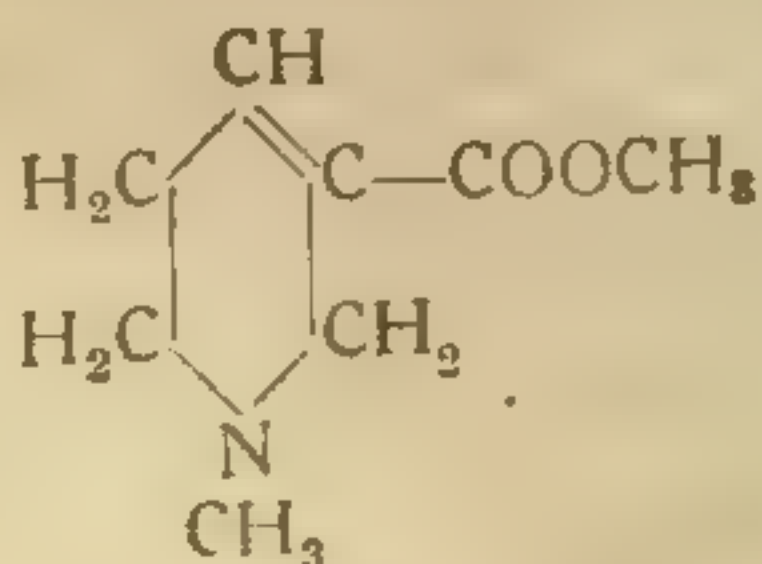
Ртутные соли тоже вызывают сильное слюноотечение через посредство парасимпатической иннервации (неизвестно, центрально или периферически). При курсах лечения ртутью это слюноотечение бывает иногда неприятным побочным действием.

¹ Н. Н. Dale а. Н. W. Dudley, Journ. of Physiol., 1929, vol. 68; ср. у Korphammer'a, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1931, который обнаружил ацетилхолин в крови в связанном состоянии. См. у O. Rieser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1931, Bd. 161.

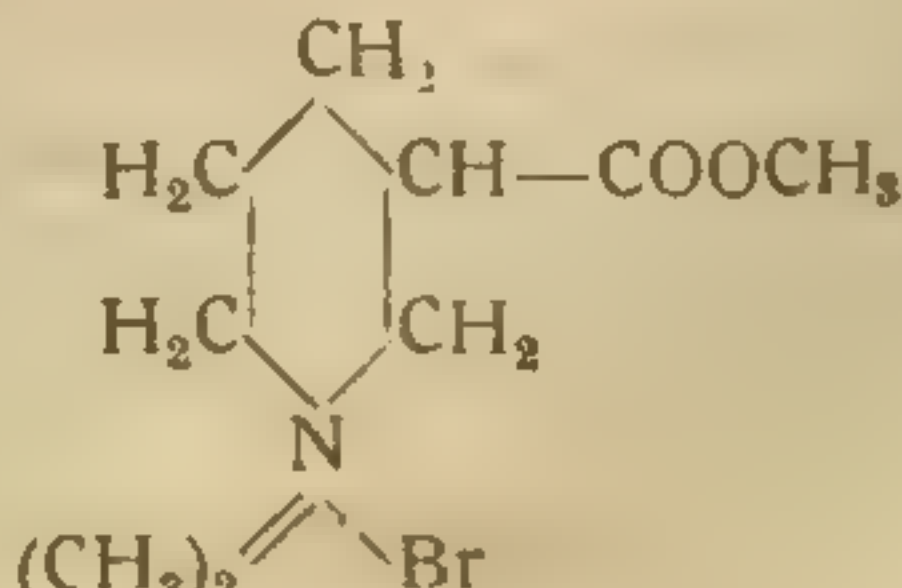
² Ацетилхолин — вопреки более старым данным — не находится в крови в свободной, биологически доказуемой форме (G. Kahlson u. R. Römer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 175). Вызываемое им понижение кровяного давления в тысячу раз сильнее, чем такое действие холина, но во столько же раз слабее, чем влияние лентина (Lentin) (H. Nöll, ibid., 1932, Bd. 167).

³ Синтетически приготовлен: Н. Kreitmair, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 164.

⁴ Enzinger, D. Arch. f. kl. Med., 1924, Bd. 145.



Ареколин



Нейцезол

Все эти парасимпатические возбуждения тормозятся и снимаются атропином и родственными ему веществами; при этом секреция прекращается без того, чтобы сузились парасимпатически расширенные возбуждением *chorda* сосуда желез. Так как *птиализм*, т. е. патологически усиленное слюноотделение, вызванное другими причинами (неврозы, беременность, глисты и т. д.), как правило, обусловлен также парасимпатическим возбуждением, его можно тоже успокоить атропином.

Если секреция *gl. submaxillaris* заторможена только что *достаточной* дозой атропина, то ее можно снова возбудить пилокарпином и снова затормозить новой дозой атропина, но после сильной атропинизации уже больше не удастся вызвать пилокарпином возбуждение секреции железы; имеется, следовательно, *взаимный антагонизм с сильным перевесом в сторону атропина*.

Атропин не оказывает тормозящего влияния на *симпатическую саливацию*, за исключением случаев тяжелого отравления очень большими дозами. Симпатическая саливация возбуждается *адреналином* (внутривенно в эксперименте), а *морфий* ее *тормозит*, вероятно центрально. Однако повторное отравление возрастающими дозами атропина вызывает чрезвычайно высокую возбудимость симпатического аппарата слюноотделения, так что при малейшем внешнем раздражении течет слюна.¹

Железы мягкого нёба иннервируются так же, как собственно слюнные. Но возбуждение их парасимпатических нервов, проходящих в *n. facialis*, вызывает несколько густую, а возбуждение симпатического нерва — несколько более жидкую секрецию.² На яды все железы нёба реагируют как слюнные.

Химический состав слюны трудно поддается воздействиям; чем обильнее течет слюна, тем сильнее уменьшается содержание в ней *органических* веществ, а количество *неорганических*, именно карбонатов, относительно увеличивается.³ Из чуждых организму веществ выделяются со слюной из крови только немногие, каковы иодиды, бромиды, соединения ртути и свинца, некоторые алкалоиды (морфин, хинин), придающие при этом слюне горький вкус, а также гексаметиленамин.⁴

В слюне всегда имеется *мочевая кислота*⁵ в количестве, изменяющемся в зависимости от содержания ее в крови,⁶ а также роданистый натрий — *CNSNa*, в больших количествах у курящих, чем у некурящих (в табачном дыму имеются следы *HCN*).⁷

Желудочная секреция получает возбуждающие и тормозящие импульсы через *n. vagus*. Хотя в симпатическом нерве не доказано наличия возбуждающих желудочную секрецию волокон, но по анало-

¹ Metzner, Verh. d. deutsch. phys. Ges., 1912, Bd. II, S. 384; H. Arima, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 83.

² Rethi, Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien., Okt. 1905, Bd. 114.

³ Fleckseder, Zeitschr. f. Heilk., 1906, Bd. 27; там же литература; Binet, Thèse de Paris, 1884. См. о том же Ellenberger, Arch. f. wiss. u. prakt. Thierheilk., 1896, Bd. 22.

⁴ P. J. Hanzlik, Journ. of the Amer. med. Assoc., 1910, vol. 54, p. 1940.

⁵ v. Noorden u. J. Fischer, Berl. kl. Wochs., 1916, Bd. 53, S. 1076.

⁶ A. Stocker, Diss., Zürich 1913.

⁷ A. Grober, D. Arch. f. kl. Med., 1901, Bd. 69; A. Mayer, ibid., 1904, Bd. 79.

гии со сходной во всех остальных отношениях секрецией pancreas присутствие их следует считать вероятным.¹

Для того чтобы вызвать некоторую, сравнительно незначительную секрецию желудочного сока, обычно достаточно *рефлекторного воздействия* психически возбуждающих аппетит веществ, например вкусовых и обонятельных контрастов различного рода (вино, соль, пряности, горечи, например микстура *tinct. Chinae*, *tinct. Gentianae* аа 30,0, *tinct. Nuc. vom.* 3,0 — чайная ложка на прием), или веществ, вызывающих тот же рефлекс *со слизистой кишечника*, в том числе и с толстой кишки при помощи *клизмы* эффект может быть достигнут спиртом, эфирными маслами² и вероятно многими другими раздражающими веществами.

Кроме таких центрально-рефлекторных воздействий, отделение желудочного сока вызывается и местно-рефлекторным воздействием желудочного содержимого на слизистую *pylorus'a*.

Экстрактивные вещества мяса (мясные супы), альбумозы, пептоны, хлеб возбуждают секрецию, *жиры*³ и концентрированные растворы сахара тормозят ее; прибавка *кислот* повышает, а *щелочей* уменьшает сокоотделение.

Эти рефлексy вызываются через нервное сплетение в стенке желудка и после перерезки обоих nn. vagi, т. е. так же, как и секреция слюны, независимо от центральной нервной системы.⁴

По Starling'y и Edkins'y⁵ прямое химическое раздражение оказывает на желудочные железы *секретин*, образование которого в слизистой привратника вызывается всасывающимися продуктами переваривания или кислотой.

Секреция желудка повышается *пилокарпином*, *холином*, *никотином* (курение табака!), а также *морфием*,⁶ *спиртом*⁷ и очень сильно подкожным введением *гистамина* (стр. 617),⁸ а *атропин* и *адреналин*⁹ ее временно тормозят.

* Опыты И. С. Цитовича на собаках с павловским малым желудочком

¹ О нервном влиянии: неврогенная ахилия см. Einar Thomson, Acta med. Scand., 1925, Bd. 61.

² Wallace a. Jackson, Amer. Journ. Physiol., 1903, vol. 8.

³ Торможение жиром секреции сока исходит, по Lönnquist'y, из двенадцатиперстной кишки. Skand. Arch. Physiol., 1906, Bd. 18. Кислое содержимое duodeni тоже тормозит отделение желудочного сока: Cohnheim, Hoppe-Seyler's Zeitschr., 1901—1906; Kauders u. Porges, Wien. kl. Woch., 1922; Бабкин, Verdauungsdrüsen (Пищеварительные железы), Berlin 1914.

⁴ Павлов, Работа пищеварительных желез (Die Arbeit der Verdauungsdrüsen), 1898, u. Erg. d. Physiol., 1902, Bd. 1. E. S. London, Exp. Phys. u. Path. d. Verdauung, Wien, Urban u. Schwarzenberg 1925 (См. также стр. 257 пр. 1.).

⁵ Edkins, Journ. of Physiol., 1906, Bd. 34, p. 207, прим. 4.

⁶ Riegel, Therapie d. Gegenwart, 1900, u. Zeitschr. f. kl. Med., 1899, Nr. 37.

⁷ Bickel, Sitzungsbericht d. Akad. d. Wiss., Berlin 1907, 21. Febr.; Ehrmann, Intern. Beitr. z. Path. u. Ther. d. Ernährung, 1913, Bd. III, H. 4. О действии различных других лекарственных средств на желудочную секрецию ср. L. Klossman, Zeitschr. f. phys. Chemie, 1912, Bd. 80, S. 17.

⁸ Popielski, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 178; E. Rothlin et R. Gundlach, Journ. de Physiol. et de Pathol. génér., 1920; Koskowski, Comptes Rendus Acad. Sci. 1922. Влияние на селезенку: H. H. Dale a. H. W. Dudley, Journ. of Physiol., 1929, vol. 68.

⁹ W. R. Hess u. R. Gundlach, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 185.

и фистулой большого показали, что как при кормлении животных молоком, мясом, хлебом и хлебом с маслом *per os*, так и при введении пищи в желудок через фистулу, одновременное введение алкоголя (в количестве 100 см³ 1—20% раствора, большинство опытов — 5%) через фистулу в желудок или *per rectum* повышает количество выделяющегося в ответ на пищевое раздражение желудочного сока. Секреция при введении в желудок 5% алкоголя повышается вдвое, при введении 10% — втрое. Это усиление особенно резко выражено при введении алкоголя через два часа после начала кормления. Изменения кислотности сока идут параллельно увеличению количества секрета. Переваривающая сила в первые часы падает, но в конце пищеварительного периода достигает высоких цифр. Непосредственное последствие введения через фистулу или *per rectum* алкоголя выражается в уменьшении количества секрета, выделяемого в ответ на пищевое раздражение (если пища введена тогда, когда секреция в ответ на раздражение алкоголем уже прекратилась). Отдаленные последствия, наблюдаемые на другой и следующие дни (до десяти дней) по введении алкоголя выражаются в повышении секреции при введении пищи. Алкоголь, введенный в желудок, минуя полость рта, не влияет на деятельность слюнных желез (И. Ц и т о в и ч, О влиянии алкоголя на желудочное пищеварение, Изв. воен. мед. ак. 1905, № 1, 2, 3.*).

Найденное Павловым у собак постоянство содержания HCl в чистом желудочном соке у человека не наблюдается; у последнего содержание HCl колеблется между 0,05 и 0,5%; у язвенных больных может превышать 1%; то же наблюдается и под влиянием инсулина. Суточное количество желудочного сока у здорового составляет 1½—2½ л, а у язвенных больных 2—3 л; лечением нейтралоном (Neutrolon) отделение может быть ограничено на длительное время. ¹ Муцин связывает соляную кислоту, не тормозя действия пепсина. ²

Недостаточность выделения желудочного сока, пониженная кислотность (achylia) являются причиной не только расстройства желудочного пищеварения, но, из-за прекращения дезинфекции в желудке, — также и других заболеваний, поносов (diarrhoe) и т. д. Бороться с этим проще всего введением разведенной соляной кислоты (1,0—3,0 в сахарной воде) или препаратов пепсина с соляной кислотой.

При отсутствии кислоты (anaciditas) можно вместо разведенной соляной кислоты применять ее твердую бетаиновую соль — ацидол (Acidol) (можно вместе с пепсином) в виде пастилок; в растворе бетаин-хлорид гидролитически освобождает деятельную соляную кислоту.

Употребление кофе повышает общую секрецию желудочного сока, ³ и хроническое отравление кофеином вызывает у кошек язву желудка. ⁴

Важнее борьба с повышенной кислотностью желудочного сока или, правильнее, с гиперсекрецией, потому что концентрация соляной кислоты в секрете желудочных желез никогда не поднимается выше нормы. ⁵ Гиперсекреция — часто не что иное, как накопление длительно выделяющегося желудочного сока, недостаточно нейтрализованного слюной или слизью в желудке при двигательной его недоста-

¹ De

flav. via

² Пе

мальдеги

³ S.

см. о то

Physiol.,

⁴ R

¹ K. Ph. Becker с сотр., D. Arch. kl. Med., 1933—1934, Bd. 175/176.

² Mahlo u. Mulli, D. Med. Woch., 1934, Nr. 43.

³ Katsch u. Kalk, Kl. Woch., 1925, Nr. 46.

⁴ H. Hanke, Kl. Woch., 1931, июль.

⁵ Павлов, 1898; Mc. Lean a. Griffiths, Journ. of Physiol., 1928, vol. 66.

точности и спазме привратника.¹ В таком случае подходящими средствами являются *тормозящие секрецию* и одновременно нейтрализующие избыточную кислотность *углекислые щелочи, щелочные минеральные воды, жженая магнезия, углекислый кальций*, а также оливковое масло, сливки или желчно-кислые² соли наряду с промыванием желудка и запрещением курения.

Если в обладающем слабой двигательной способностью и, как обычно при этом бывает, расширенном желудке застаивается содержимое, то в нем развиваются в больших количествах бактерии, вызывающие образование молочной, масляной, а также уксусной кислоты. При этом, конечно, возможно временно устранить кислую отрыжку и изжогу, нейтрализовав кислоты магнезией или содой, что, однако, может способствовать размножению бактерий и ухудшению болезненного процесса. Поэтому целесообразнее очищать желудок промыванием с прибавлением антисептиков или без них. Связанную с пилороспазмом гиперсекрецию, нередко встречающуюся при *ulcus ventriculi* и затрудняющую излечение этого заболевания, часто бывает возможно устранить продолжительным лечением *атропином* (в сутки $\frac{1}{2}$ —2 мг подкожно).

Здоровая оболочка живых клеток противостоит действию пепсина и трипсина и непроницаема для них, но на живую клеточную протоплазму они легко действуют.⁴

Язва желудка и двенадцатиперстной кишки повидимому предупреждается и излечивается парэнтеральным введением гистидина⁵ (в продаже в виде 4% раствора под названием «ларостидин» — *Larostidin*), содержащегося и в нормальном желудочном соке.⁶ Относительно содержания *гистамина* в слизистой желудка — см. у G. Gavin.⁷ Нахождение в других местах организма — H. Burchard.⁸

Нужно принять, что секрецию желудочного сока косвенно ограничивают все вещества, которые механически ослабляют или тормозят химическое раздражение слизистой желудка, вызываемое действием пищи, например индифферентные коллоиды, — слизь, гуммиарабик и крахмал; так же действуют пристающие к стенке желудка и покрывающие ее тонкие нерастворимые порошки, как *Bismutum subnit.*, *Barium sulfuricum* (талък, нейтралон⁹) *кровяной уголь* и т. д.

Не исследовано, вызывается ли ограничение секреции (косвенным путем) местно-анестезирующими средствами, как кокаин, нирванин,

¹ Качковский (Katschkowski), Pflüg. Arch., 1901, Bd. 84. Повышенная кислотность вызывает спазм pylorus'a.

² Natr. glycocholicum, 1—2 г pro die (Glässner), Med. Kl., 1914, S. 191.

³ Naunyn, Брожение в желудке и недостаточность желудка, D. Arch. f. kl. Med., 1882.

⁴ J. N. Northrop, Journ. of Gen. Physiol., 1926, vol. 9.

⁵ L. Bogendorfer, Münch. med. Woch., 1934, Nr. 33.

⁶ F. Oefelein, Kl. Woch., 1935, Nr. 45.

⁷ G. Gavin с сотр., Journ. of Physiol., 1933, vol. 79.

⁸ H. Burchard, Kl. Woch., 1934, S. 1073.

⁹ Отчасти растворимый в HCl силикат алюминия: Rosenheim u. Ehrmann, D. med. Woch., 1910, Nr. 3; L. Friedrich, Münch. med. Woch., 1921, Nr. 50.

анестезин и т. д., применяемыми для устранения мучительных желудочных болей.

Поскольку действие пепсина связано с наличием свободной кислоты, этому действию препятствуют щелочи, а также вяжущие средства и концентрированные растворы солей, особенно щелочные сульфаты.¹

Секреция pancreas изменяется под влиянием большинства веществ так же, как секреция желудка, за исключением того, что жиры усиливают секрецию поджелудочной железы. Секреция pancreas подчинена той же симпатической и парасимпатической иннервации, может быть рефлекторно возбуждена со слизистой кишок, именно с duodenum, раздражением острыми веществами, например горчицей, перцем,² в особенности же эфиром, но вызывается и независимо от нервных путей химическим возбуждением концевых аппаратов. Специфическое химически возбуждающее вещество — это *секретин*,³ образующийся в слизистой тонкой кишки под влиянием соляной кислоты. Соответственно этому попадающая в тонкую кишку соляная кислота возбуждает панкреатическую и желчную секрецию, тормозимую щелочами. Атропин и пилокарпин не действуют на это специфическое химическое возбуждение секреции поджелудочной железы, но влияют на отделение, вызываемое возбуждением усиливающих секрецию концевых аппаратов блуждающего нерва в железе; эта секреция *возбуждается* пилокарпином, ареколином, нейцезолом (Neucesol), холином⁴ и *тормозится* морфием⁵ и малыми дозами атропина. Однако большие (десятикратные) дозы атропина вызывают у собаки сильное, но бедное ферментами отделение поджелудочного сока,⁶ может быть путем возбуждения симпатических центров секреции в головном или продолговатом мозгу, как при упомянутой на стр. 260 парадоксальной секреции слюны, а может быть — путем паралича торможения со стороны n. vagi.⁷

Недостаточное отделение трипсина может быть заменено препаратами pancreas, которые, как, например, Pancreon, не разрушаются желудочным соком.

¹ Grützner (Pfleiderer), Pflüg. Arch., 1897, Bd. 66.

² Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1894, Bd. 33; Katsch u. v. Friedrich, Kl. Woch., 1922, Bd. 1 (3—4 см³ эфира вводится дуоденальным зондом). У человека нормальная секреция составляет 500—800 см³ в сутки: Luckhardt, Stangl a. Koch, Amer. Journ. of Physiol., 1923, vol. 63.

³ Starling u. Bayliss, Journ. of Physiol., 1902, vol. 28, p. 325; см. Luckhardt, Henn u. Palmer, о гастрине и секретине, Amer. Journ. of Physiol., 1922, vol. 59; J. Mellanby, Journ. of Physiol., 1928, vol. 66.

⁴ Холин оказывает двойное действие на секрецию поджелудочной железы; периферически он возбуждает усиливающие секрецию концевые аппараты n. vagi в железе, а центрально возбуждает центры тормозящих волокон, идущих в стволе n. vagi. Малые дозы, как правило, действуют тормозяще, а большие после проходящего торможения — усиливая секрецию: Schwarz, Zbl. f. Physiol., 1910, Bd. 23, Nr. 11.

⁵ Cohnheim u. Modrakowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1911, Bd. 71, S. 273.

⁶ Wertheimer—Lepage, De l'action de quelques alcaloïdes, Lille 1904; Modrakowski, Pflüg. Arch., 1906, Bd. 114; Bylina, Pflüg. Arch., 1911, Bd. 142; Смирнов (Smirnow), Pflüg. Arch., 1912, Bd. 147.

⁷ Popielski, Zbl. f. Physiol., 1896.

Кроме выделяемого в кишечник секрета, поджелудочная железа выделяет из островков Лангерханса в качестве *инкрета* инсулин, который разносится кровью по организму и обуславливает потребление углеводов. Когда его нет (патологическая дегенерация, экспериментальное удаление pancreas), наступает тяжелое сахарное мочеизнурение (диабет), всасывание жиров также, как правило, сильно страдает.¹ Кормление препаратами pancreas улучшает всасывание жиров, но не влияет на диабет.

Не удастся усилить с помощью лекарств внутреннюю секрецию pancreas, но можно временно заменить ее повторным парэнтеральным введением *инсулина*.²

* Отсутствие эффекта от применения препаратов pancreas объясняется тем, что содержащийся в pancreas трипсин разрушает инсулин. Согласно этому при получении инсулина из pancreas принимают меры к уничтожению действия ферментов на инсулин. Так, Banting a. Best (Banting, Best a. Collip, Can. Med. Assoc. Journ., 1922, vol. 12, p. 141), впервые получившие инсулин, добывали его от животных, у которых, путем предварительной перевязки выводного протока pancreas, вызывалась атрофия ее железистых элементов, вырабатывающих пищеварительные ферменты. Впоследствии процесс был упрощен, и воздействие ферментов на инсулин стало угнетаться физическим (холод) или химическими факторами.*

Инсулин $C_{90}H_{150}O_{34}N_{22}S_2$ содержит, подобно глутатиону, легко окисляемую серу и разрушается пищеварительными соками, а потому действует только при парэнтеральном введении: он вызывает падение уровня содержания сахара в крови со всеми последствиями гипогликемии, к которым относятся, между прочим, голод и усиленные «голодные движения желудка» после преходящего торможения.³ Растворы инсулина измеряются «единицами инсулина» (I. E., Insulin-einheit). [Под клинической единицей инсулина подразумевают $\frac{1}{3}$ того количества, которое, будучи впрыснуто голодавшему в течение 24 час. кролику весом в 2 кг, снижает в течение 4 часов содержание сахара в крови наполовину (с 0,09 до 0,045%); применяется инсулин в виде раствора, каждый кубический сантиметр которого содержит 20 клинических единиц; установление активности производится сравнением полученного инсулина с международным стандартом, одна единица активности которого равна 0,125 мг сухого солянокислого инсулина*]. Растворы инсулина вводятся подкожно или внутривенно (дозировка — у Klemperer'a и Rost'a, Arzneiverordnung, Berlin 1929, S. 453).

Секреция желчи подчинена тем же нервным⁴ и химическим влияниям, как секреция pancreas: обе, под влиянием введения пищи,

¹ Но не всегда; когда это состояние медленно развивается, то всасывание жиров может оставаться нормальным или возвращаться к норме: (Fleckse-der, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 59, S. 407; Lombroso, Pflüg. Arch., 1906, Bd. 112; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1907, Bd. 56, S. 357). Инсулин (при подкожном введении) повышает у крыс количество секрета желудка и кишечника, выделяемого при введении воды, молока, солевых растворов и т. п.: O. Koref u. H. Mautner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 113.

² F. C. Banting, Best, Collip, Macleod, Transact. Roy. Soc., Canada, 1922, vol. 16; Химия инсулина: J. Abel, Geiling и сопр., Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1925—1928, vol. 25—33; V. du Vignaud, Journ. of biol. Chem., 1927, vol. 75; Blatherwick, Maxwell и сопр., ibid., 1927, vol. 72.

³ M. G. Mulinos, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1931, vol. 28, и Amer. Journ. of Physiol., 1927, vol. 83.

⁴ M. Eiger, Zeitschr. f. Biol., 1915, Bd. 66,

идут почти параллельно; ¹ обе возбуждаются секретинном и излияние желчи из желчного пузыря усиливается средствами, возбуждающими п. vagus, особенно питуитрином, и тормозятся возбуждением п. sympathici. Введение в duodenum пептона или 10% MgSO₄ вызывает рефлекторное опорожнение желчного пузыря. ²

Под влиянием пилокарпина пузырь сокращается, сфинктер canalis chole-dochi закрывается, с тем, однако, чтобы совершенно расслабиться через некоторое время: атропин расслабляет и пузырь и сфинктер, что имеет важное значение при желчнокаменной колике, вызываемой, вероятно, сокращением пузыря, а не желчного протока. ³

Cholagoga и *choloretica*. Для терапии имеет практическое значение вопрос о том, можно ли заметно усилить одну желчную секрецию, г. е., не вызывая при этом других расстройств. Для этого непригодны яды из группы пилокарпина, влияющие на всю парасимпатическую систему; они усиливают опорожнение желчного пузыря, но вряд ли влияют на ее секрецию печенью. В противоположность этому известны собственно желчегонные (холеретические) средства: желчь или желче-кислые соли, причем особенно сильно действует дегидрохолевокислый натрий (Decholin). ⁴ далее — мыла и альбумозы, а также разведенная соляная кислота, ⁵ в меньшей степени бензойнокислый и салицилово-кислый натрий. Ни сода, ни глауберова соль, ни другие слабительные не имеют доказанного усиливающего желчеотделение действия. В противоположность этому каломель в слабительных дозах, а также снотворные обладают тормозящим влиянием. ⁶ Как чрезвычайно действительное желчегонное средство рекомендовано было производное атофана, иктерозан (Icterosan), который, однако, иногда оказывает вредное действие на печень. ⁷

При желчнокаменной болезни часто с хорошим результатом применяют регулярное питье карлсбадской воды, а также приемы олеиновокислого натрия [хо-

¹ Павлов (Pavloff), Das Experiment etc. (Опыт и т. д.). Wiesbaden 1900.

² Stepp u. Düttmann, Kl. Woch., 1923. Подробные, отчасти и фармакологические исследования по физиологии желчных путей с литературой см. K. Westphal, Zeitschr. f. kl. Med., 1923, Bd. 96. О фармакологических воздействиях на изолированный желчный пузырь: Lieb a. Mc Whorter, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1915, vol. 7, p. 83.

³ Aschoff, Verh. f. Path. Ges., 1905; ср. терапию у Westphal'я, см. выше.

⁴ Adlersberg u. Neubauer, Zeitschr. f. die ges. exp. Med., 1925, Bd. 98: бензойная, салициловая, коричная кислоты (R. Meisner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 115).

⁵ Weinberg, Zbl. ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels, 1911, Bd. VI, Nr. 1; Fr. Rost, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1913, Bd. 26, S. 710; пептон действует только изгоняюще из пузыря, HCl и секретин — усиливающее на желчеобразование. Там же литература. E. Stransky, Bioch. Zeitschr., 1925, Bd. 155, и Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1929, Bd. 66, u. 1931, Bd. 77, с литературой.

⁶ Prévost et Binet, Comptes rendus, 1888, vol. 106; Doyon u. Dufour, Arch. f. Physiol., 1897; A. С. Виноградов (A. S. Winogradow), Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 126.

⁷ Brugsch u. Grunenberg, Med. Kl., 1924, Nr. 8; Brugsch u. Horsters, ibid., Nr. 20.

¹ Д

flav. vis

² П

мальдег

³ S.

см. о т

Physiol.

⁴ R

лелизина (Cholelysin), эйнатрола (Eunatrol) и т. д.], или же смеси слабительных (хологен (Chologen) = каломель, подофиллин, эфирное масло). Как действуют эти средства и действуют ли они вообще — решить трудно; вероятно их действие сводится к непрямому устранению или ослаблению состояния воспаления и раздражения слизистой желчного пузыря, которое является предварительным условием образования камней.¹ Желчью выделяются различные вещества, лекарства и яды (Fe, Cu, Pb, Hg),² между прочим также и алкоголь, амиловый спирт, метиленовая синька, последняя — в большей части как лейкосоединение,³ ментол⁴ и гексаметилентетрамин;⁵ при достаточном введении (2,0 метиленовой синьки, 6,0 ментола, 5,0 гексаметилентетрамина — уротропина), выделение этих веществ с желчью настолько обильное, что дезинфицируются и желчь и желчные пути.⁶ Если повреждена паренхима печени, секреция желчи падает; поэтому предложено было для проверки функции печени исследовать выделение с желчью в кал легко определяемого колориметрически фенолтетрахлорфталейна⁷ (5 см³ 5% раствора внутривенно!).

Если вследствие слишком большой густоты и вязкости (отравление крови), а может быть и слишком обильного образования⁸ желчь не достаточно быстро проходит по желчным капиллярам, то она частично переходит в кровяные капилляры⁹ и вызывает желтуху.

Если затруднен приток желчи к панкреатическому соку, последний недостаточно подготавливает жиры к всасыванию, и большие количества жира выводятся калом неиспользованными.¹⁰ Удивительно, что в таком случае несколько не помогает прием желчи с пищей. Очевидно необходима желчь, точно соответствующая панкреатической секреции и интимно смешивающаяся с ней, что искусственно недостижимо.

Выработка желчи — только одна из многих функций печени, в которой происходят расщепляющие и синтезирующие процессы самого различного рода. Одной из важнейших функций является нако-

¹ Cp. N a u n y n, Cholelithiasis, 1892; D. med. Woch., 1911, Nr. 44; s. H e r t e r, Transact. of the Congr. of Amer. Physiol., 1903, vol. 6.

² L a n g e r, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1906, Bd. III; B r u g s h u. I r g e r, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1923, Bd. 38, и 1924, Bd. 43.

³ B r a u e r, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1904, Bd. 40, S. 182.

⁴ R. S t e r n, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr., 1908, vol. 59, S. 129.

⁵ J. C r o w e, The John's Hopkins Hosp. Bull., 1908, vol. XIX, Nr. 205.

⁶ Излечение инфекционной желтухи метиленовой синькой: F l e c k s e d e r, Mitt. Ges. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien 1913, Nr. 8.

⁷ W h i p p l e c o t t p., John Hopkins Hosp. Bull., 1913. Не смешивать с тетрахлорфенолфталейном, который хлорирован в фенольном ядре. Аналогичный последнему тетраиодфенолфталейн-нозофен (Nosophen) применяется в виде натронной соли «иодтетрагност» (2,0 в 30,0 H₂O внутривенно) для рентгенографии желчного пузыря.

⁸ K n ö p f e l m a c h e r, Причина желтухи новорожденных (Icterus neonatorum), Jahrb. f. Kinderheilk., 1907, Bd. 67, S. 36.

⁹ Не в лимфатические пути! См. W h i p p l e a. K i n g, The Journ. of exp. Med., 1911, vol. XIII, Nr. 1.

¹⁰ Среди составляющих желчь веществ особенно замечательна дезоксихолевая кислота, обладающая способностью превращать многочисленные нерастворимые в воде вещества в растворимые и поэтому могущие быть всосанными: H. W i e l a n d u. H. S o r g e, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1916. Натронная соль дезокси-холевой кислоты внутривенно (2,0 в 20% растворе для человека; 0,15% для собаки) повышает диурез; K a u f t h e i l u. N e u b a u e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 166.

пление углеводов в виде гликогена с последующим образованием и отдачей в кровь глюкозы соответственно потребностям организма. Вероятно способность образования гликогена находится под влиянием инсулина, а превращение гликогена в глюкозу под влиянием секрета надпочек — адреналина.¹ Печень доставляет также фибриноген.² Повреждение печени обуславливает повышенную ядовитость многих лекарственных веществ.³

При многих отравлениях (например хлороформом, фосфором, грибами, мятным маслом, ядом холемии) поражается главным образом печень, а именно тормозится образование в ней гликогена. При этом оказалось благотворно действующим введение глюкозы и парентерально в виде 33% раствора осмона, также в соединении с инсулином.⁴ Другое страдание печени, причины которого еще не установлены, вызывает злокачественное малокровие; при этом прием экстрактов печени может спасти жизнь.⁵ Наконец в некоторых случаях застойной печени ■ последней наступает торможение функции, выражающееся ■ затрудненном образовании элементов мочи: и в этих случаях приемы экстрактов печени могут оказать помощь.⁶

*По новейшим данным, злокачественное малокровие (anaemia pernicioosa) вызывается поражением не печени, а желез желудка, внутренний фактор нормального секрета которых (intrinsic factor Castle'я) при взаимодействии с внешним фактором (extrinsic factor) некоторых видов пищи (например мяса) дает вещество, регулирующее функцию кроветворных органов. Применение же препаратов печени потому приносит пользу при этом заболевании, что ■ печени откладывается вышеуказанное вещество (Cushny's Text-book of Pharmacology and Therapy, 11-е изд., 1936). *

Секреция желез кишечника. Кишечные железы (либеркюновы и бруннеровы). Кишечный сок содержит в участке двенадцатиперстной кишки главным образом фермент — энтерокиназу, активирующий трипсин, ■ тощей — расщепляющий альбумозы эрепсин, инвертазу, мальтазу и, при некоторых условиях, лактазу. Отделение кишечного сока вызывается местным механически или химически вызванным возбуждением слизистой кишки, особенно панкреатическим соком и пищей; влияние на это отделение нервной системы видно из усиления секреции от пилокарпина и гистамина.⁷

Углекислые щелочи вызывают интенсивную секрецию распростра-

¹ О влиянии нервов на печень: Trendelenburg u. Fleischhauer, Zeitschr. f. die ges. exp. Med., 1913, Bd. I, S. 369; Berti u. Rossi, Arch. di fisiologia, 1912, vol. 10; M. Eiger, Zeitschr. f. Biol., 1915, Bd. 66.

² Drury a. Mc Master, Stud. Rockfell. Inst., 1930, vol. 72.

³ Ellinger u. Hof, Schmerz, Narkose, Anästhesie, 1929, H. 1.

⁴ Перевязка а. hepatica у собаки вызывает гипогликемию, судороги и смерть; введение сахара препятствует судорогам и замедляет наступление смерти у животного: W. S. Collens с сотр., Amer. Journ. Physiol., 1926, vol. 78.

⁵ G. H. Whipple, Harvey Lect., 1922; G. R. Minot, Harvey Lect., 1928.

⁶ Glaubach u. Molitor, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 132, u. Wien. kl. Woch., 1929, Nr. 42.

⁷ W. Koskowski, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 26; однако и полностью лишенный нервов кишечник выделяет деятельный сок с типической периодичностью и соответственно восприятию пищи: М. М. Левин, Наблюдения на человеке, Pflüg. Arch., 1927, Bd. 216. Метод полного исключения нервов кишечной петли: В. Н. Шамов, там же; Выведение кишечных петель с покрытием их кожей: М. Biebl, Kl. Woch., 1930, Nr. 36; Barcroft a. Robinson, Journ. of Physiol., 1929, vol. 67; H. Molitor, Handb. d. biol. Arbeitsmethoden, 1932, Bd. IV.

ненных во всем пищеварительном канале *слизистых желез*; кислоты и вяжущие средства (см. *Adstringentia*) тормозят секрецию. Вяжущие средства, кроме того, осаждают и делают нерастворимыми содержащиеся в кишечной жидкости в растворенном виде или взвешенные в ней альбуминоиды; благодаря этому кишечное содержимое становится плотнее и суше.

Рядом с отделением необходимых пищеварительных соков идет и *выделение продуктов отброса* (известь, железо, фосфорная кислота и органический детрит), а также веществ, чуждых организму. Слизистая желудка и кишечника являются *органами выделения*. Это особенно интересно в отношении некоторых ядов: так, здесь выделяются соединения тяжелых металлов (Pb, Cu, Hg, Bi, Fe, Mn), мышьяка и сурьмы, галоидные соли щелочных металлов, далее, значительная часть морфина, в меньшей степени и другие алкалоиды, равно как слабительные (*drastica*) — алоин (*Aloin*) и подофиллин (*Podophyllin*), а также бактериальные *токсины* и *змеиный яд*. От этого зависит и повреждающее действие на кишку, которое оказывают многие из этих веществ и после подкожного или внутреннего их введения.

Всасывание в пищеварительном канале. Всасывание происходит в кишечнике. Оно начинается в двенадцатиперстной и кончается в прямой кишке. *Слизистая рта* и желудка не всасывает в сколько-нибудь значительных количествах ни воды, ни пищевых, ни каких-либо других растворимых в воде веществ, за исключением растворимых в липоидах.¹ Последние легко проникают через оболочку эпителиальных клеток и более или менее быстро попадают в верхнюю полую вену и в сердце, так что удается, например, никотином или нитроглицерином вызвать со слизистой рта в несколько минут общее отравление или лечебное действие. Малая способность желудка всасывать *нерастворимые в липоидах вещества*, например большинство солей органических и неорганических оснований, может иметь значение с фармакологической точки зрения при двигательной недостаточности желудка; когда его содержимое много часов задерживается в *fundus'e*, ожидаемое действие принятого лекарства или выпадает или, по крайней мере, необычайно замедляется. То же самое, конечно, имеет место в тех случаях, когда двигательная способность желудка заторможена фармакологическими средствами (морфином, адреналином) или анемией, и таким образом замедлена эвакуация его содержимого в двенадцатиперстную кишку, где происходит всасывание.

Некто принял 1,4 г соли морфина и около 12 г мышьяка; рвоты не было, промывание желудка было предпринято только через 24 часа; человек остался жив.²

¹ K a r m e l, Resorption in der Mundhöhle, Diss., Dorpat 1873; M. G r o s s m a n n u. J. S a n d o r, Kl. Woch., 1923, Nr. 40; Resorption in Dampfform: J. P l a n e l l e s, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924. Bd. 104; M e l t z e r, Magenresorption, Amer. Journ. med. Sci., 1899. Жиры всасываются желудком столь же мало, как и парафин. M e n d e l a. B a u m a n n, Journ. of biol. Chem., 1915, vol. 22, p. 165.

² J o a c h i m o g l i u, Kl. Woch., 1922, Nr. 4.

Если слизистая желудка занаркотизирована (анестезирована), вода и растворы солей, сахара, пептона и т. д. могут пройти через нее и всосаться. Этим нужно объяснить то наблюдение,¹ что жидкости, содержащие спирт и углекислоту, хотя и в небольших количествах, но все же всасываются в желудке вместе с растворенными в них веществами. Резорпцию усиливают и вызывающие воспаление вещества, как горчичное масло, масло перечной мяты. Гиперемия слизистой желудка как таковая подобного действия не оказывает, поэтому здесь дело идет, очевидно, о непосредственном изменении проницаемости клеток.² Недостаток сахара, например при инсулиновой гипогликемии, тоже увеличивает проницаемость слизистой. ■

Наоборот, *слизистые вещества*, гуммиарабик, крахмал, пектин значительно тормозят резорптивную способность желудка.⁴

Слизистая кишечника всасывает, кроме растворимых в липоидах, и все нерастворимые в них, но растворимые в воде вещества. Действующие при этом силы известны в весьма значительной, хотя и не в полной мере: тут действуют, с одной стороны, *диффузия* и *осмос*, с другой — *давление фильтрации*. Повидимому последнее имеет подчиненное значение и возникает отчасти под влиянием кишечной мускулатуры, отчасти под присасывающим действием управляемой *мейснеровским* сплетением мускулатуры ворсинок. ■ Сужение сосудов кишечника уменьшает, а расширение их усиливает всасывание.⁶

Можно, в общем, сказать, что *растворимые в липоидах вещества* несравненно легче и *быстрее всасываются*, чем *нерастворимые в липоидах*, и, примерно, тем легче, чем больше их растворимость в липоидах. Очень вероятно,⁷ что *нерастворимые в липоидах вещества* всасываются только между клетками кишки, т. е. *интерцеллюлярно*, а *растворимые* ■ липоидах также и через самые клетки, т. е. *интрацеллюлярно*.

Еще не установлено с достоверностью, как *всасываются* нерастворимые в воде жиры. Повидимому, большая часть жира эмульгируется, но всасывается кишечником собаки *неомыленным*.⁸ Всасыванию жиров значительно благоприятствует желчь и поджелудочный сок, а также предшествующее воздействие разведенной соляной кислоты на кишку.⁹ Пути отведения всосанного жира являются лимфатические сосуды кишки, а также мезентериальные вены.

¹ v. Tappeiner, Zeitschr. f. Biol., 1880, Bd. 16; Hitsch, Zbl. f. kl. Med., 1893; Mering, Verh. d. Kongr. f. inn. Med., 1894.

² Brandl, Zeitschr. f. Biol., 1893, Bd. 29.

³ O. Koref u. H. Mautner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 113.

⁴ Brandl, Zeitschr. f. Biol., 1893, Bd. 29.

■ О значении кишечных ворсинок для всасывания: Verzer и v. Kókas, Pflüg. Arch., 1927, Bd. 217; v. Kókas, Pflüg. Arch., 1930, Bd. 225, u. Verzar, Kl. Woch., 1931, Nr. 1; v. Kókas u. v. Ludany, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, Bd. 169.

⁶ T. Sollmann, Hanzlik a. Pilcher, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1910, vol. 1, p. 409.

⁷ Höber, Physik. Chemie d. Zelle, Leipzig 1922, S. 759.

⁸ W. Croner, Biochem. Zeitschr., 1909, Bd. 23, S. 97.

⁹ Joannovics u. E. Pick, Wien. kl. Woch., 1910, Nr. 16. См. к этому примечание на стр. 267: о дезоксиголевой кислоте: H. Wieland u. Langescker, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 154; всасывание $MgCl_2$ при прибавлении желчи.

Предельные нелетучие углеводороды (парафин), не переходящие в водный раствор, почти не всасываются кишечником.

Всасывание в кишечнике различных видов сахаров зависит от образования комплексных соединений («Bodenkörper») с H_3PO_4 в кишечном эпителии.¹

Скорость всасывания нерастворимых в липоидах веществ, неорганических и органических солей, сахаров, аминокислот и т. д. идет, в общем, параллельно с их физической скоростью диффузии. Скорость всасывания изотонических или слабо-гипертонических растворов нейтральных солей повышается в ряду анионов $HPO_4 < SO_4 < NO_3 < Br < Cl$, а в ряду катионов $Mg < Ca < Na < K$, и совершенно такая же последовательность найдена для скорости диффузии при измерении ее физическими методами. Соли органических кислот располагаются в этом отношении сходным образом, т. е. параллельно диффузии всасывания, если ввести поправку на свойственную некоторым из них и имеющую значение для всасывания растворимость в липоидах. В общем можно сказать, что калийные, натриевые и аммонийные соли одноосновных кислот легко диффундируют и легко всасываются, а соли многоосновных кислот трудно диффундируют и трудно всасываются.²

Такому же правилу подчиняются в общем и не электролиты, как различные виды сахара, аминокислоты; соли, анион или катион которых уже в очень малых количествах оказывают специфическое ядовитое действие на ворсинки кишечника, каковы фториды, оксалаты, соли бария, дают большие отклонения от указанного правила; они всасываются гораздо труднее, чем это соответствует их физической способности к диффузии. Отравление и другими веществами может очень сильно ограничить проницаемость и всасывающую способность эпителиального покрова кишечника,³ причем следовало бы выяснить, идет ли дело о химическом изменении состояния коллоидной мембраны эпителиального слоя или о нарушении и параличе физиологически активных факторов, например мускулатуры ворсинок. Мы возвратимся к фармакологическому значению всасывания в кишечнике при работе действия слабительных; это может быть рассмотрено в совокупности лишь после ознакомления с механизмом процессов переваривания.

Для результата всасывания не безразлично, в каком месте пищеварительного канала оно происходит: желудок, тонкая кишка и colon отдают свою кровь в воротную вену печени. Наоборот, толстая кишка

¹ Verzar, *Ergebn. d. Physiol.*, 1931, Bd. 32; Он же: *Bioch. Zeitschr.*, 1933—1935; то же справедливо и для всасывания в почечных канальцах; фторидин тормозит в обоих местах этот процесс и, тем самым, всасывание сахара; Einar Lundsgaard, *Bioch. Zeitschr.*, 1933, Bd. 264.

² Wallace u. Cushny (*Pflüg. Arch.*, 1899, Bd. 77, S. 202; *Amer. Journ. of Physiol.*, 1898, Bd. I, S. 411) обратили внимание на другое параллельное соотношение: анионы легко всасывающихся кислот образуют с кальцием легко растворимые известковые соли. Но это справедливо не для всех случаев: ферроциан-калий всасывается очень трудно, а ферроцианкальций легко растворим в воде.

³ Scanzoni, *Zeitschr. f. Biol.*, 1896.

через plexus haemorrhoidalis, из средних частей которого вены идут в v. hypogastrica (iliaca interna), отдает свою кровь непосредственно в большой круг кровообращения. Это является причиной того, что сильнодействующие средства, как, например, морфин, стрихнин, в особенности же фенол, оказывают общее ядовитое действие при некоторых условиях быстрее или сильнее при всасывании из толстой кишки, чем из желудка.

При прохождении через печень большинство ядов значительно обезвреживается, отчасти путем химических изменений (образование парных соединений с серной и глюкуроновой кислотами и т. д.), отчасти вследствие адсорпции и замедленного этим перехода в большой круг кровообращения (см. Кураре, Соли калия и т. д.).¹

МЕХАНИКА ПИЩЕВАРЕНИЯ

Двигательные акты процесса пищеварения начинаются с *жевательных* и *глотательных* движений. Последние могут быть произвольно вызваны надавливанием корнем языка на глотку, но далее они протекают уже рефлекторно, непроизвольно, причем пищевод перистальтическим движением продвигает свое содержимое вперед и через открывающуюся cardia проталкивает его в желудок. Относящиеся сюда главные нервные центры лежат в продолговатом мозгу и получают импульсы от раздражения определенных мест глотки, специфически иннервируемых чувствительными ветвями тройничного нерва, n. laryngeus superior или n. glossopharyngeus, — так называемых *глотательных мест*, возбуждаемых прикосновением жидких или твердых масс. Если вызвать анестезию этих мест смазыванием *кокаином*, то их раздражением уже нельзя вызвать акта глотания, что, между прочим, бывает желательно при операциях в гортани или глотке. При общем наркозе, а также под воздействием *бромидов*, равно как при глубоком *морфийном* оглушении, *глотательный центр* или вовсе не возбуждим или так мало возбуждим, что он еще вызывает соответствующие движения мускулатуры глотки, но не мускулатуры пищевода и cardia.² С этим надо считаться у *занаркотизированных*, которым нельзя просто влить в рот какую-нибудь оживляющую жидкость, но следует ввести ее зондом в желудок. При ингаляционном наркозе во время операции нужно позаботиться об угнетении слюноотделения (атропин, скополамин) или отсасывать слюну, потому что вследствие отсутствующего глотательного рефлекса гортань остается незакрытой, так что затекание слюны может вызвать заболевание легких, так называемую *аспирационную пневмонию* (глотательная пневмония). Акт глотания может совсем отсутствовать или быть частично ослабленным вследствие поражения периферического двигательного аппарата, паралича нервов или мышц.

¹ Rothberger et Winterberg, Arch. intern. de pharmacodyn., 1905, vol. 15; S. Weiss u. R. Hatscher, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1922, vol. 19.

² Meltzer, Amer. Journ. of Physiol., 1899, vol. 2, p. 266.

После удаления обоих *gangl. nodosa vagi* или двусторонней ваготомии (у собаки) пищевод полностью парализуется, а *cardia* — теряет свой рефлекс раскрытия.¹

Фармакологически такой паралич можно вызвать кураре и ему подобными ядами, выводящими из строя *поперечнополосатую* мускулатуру верхней части пищевода, ■ также парасимпатическими парализующими ядами, как атропин, поражающими *гладкую* мускулатуру нижней части пищевода и *cardiae*. Симптоматически это имеет значение, например, при отравлении ягодами красавки; терапевтически атропином можно бы пользоваться для того, чтобы расслаблять судорожные контрактуры пищевода ■ *cardiae*.

Движения желудка. Различают *перистальтические* и *антиперистальтические* движения желудка; последние являются частичным проявлением *рвотного акта*.

Рвотный акт является, как ■ глотание, рефлекторным процессом, при котором совместно действуют ■ определенной координации многочисленные гладкие ■ поперечнополосатые мышцы: при закрытом привратнике сокращением *antrum pylori* содержимое желудка пергоняется в *fundus*, который уже заранее ■ независимо от своего наполнения расширяется *активно*, т. е. путем понижения своего тонуса.² Одновременно открывается *cardia*, так что ■ этот момент совместные судорожные сокращения диафрагмы, брюшного пресса, а также мускулатуры *fundus'a*,³ могут толчками выбрасывать содержимое желудка ■ пищевод ■ глотку. Координация этих движений управляется центром в продолговатом мозгу, так называемым рвотным центром.^{4*}

Thum a s⁵ нашел ■ глубоких слоях *medulae oblongatae* ниже *calamus scriptorius* место, электрическое, механическое или специфическое химическое раздражение которого вызывает акт рвоты. Повидимому дело идет о центре координации, который вызывает общее координированное действие заложенных в *nucleus caudatus* и в области четверохолмия центров иннервации для *cardiae* ■ желудка,⁶

¹ Tamija, Oka, -Kawashima, Jap. Journ. of med. Sc., 1927, vol. 3.

² Frantzen, Diss., Dorpat 1887.

³ Levy Dorn u. Mühlfelder, Münch. med. Woch., 1910, Nr. 9. Акт рвоты у собаки: O. Hesse, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 152.

^{4*} В выталкивании содержимого желудка при рвоте принимают участие как брюшные мышцы, так и диафрагма ■ другие дыхательные мышцы. ■ момент перехода содержимого желудка в пищевод происходит вдох при закрытой голосовой щели, от чего повышается отрицательное давление ■ грудной полости; вместе с тем опускание диафрагмы и напряжение брюшных мышц повышают давление в брюшной полости. Возникающая таким образом разность давлений в грудной и брюшной полостях способствует переходу содержимого желудка в пищевод. Когда это произошло и комок содержимого находится в пищеводе, происходит выдох, опять-таки при закрытой голосовой щели. Внутригрудное давление делается из отрицательного положительным. Таким образом содержимое пищевода как бы выдавливается наружу. Ввиду того, что в конце акта рвоты голосовая щель внезапно открывается, может быть вытолкнуто при этом наружу и бронхиальное содержимое.

Этим объясняется применение рвотных и при попадании инородных тел в дыхательные пути. *

⁵ Thum a s, Virch. Arch., 1891, Bd. 123. Новейшие подробные исследования рвотных средств и рвотного акта: Hatcher a. Weiss, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1923, vol. 22.

⁶ Hlasko, Diss., Dorpat 1887.

а также рефлекторных центров участвующей в акте рвоты дыхательной и брюшной мускулатуры. Выключение одного из этих центров, например разрушение четверохолмия или торможение центра дыхания путем арноэ, ¹ делает невозможным выполнение всего рвотного акта и затрудняет рефлекс раскрытия cardiaе. Открытие cardiaе при рвоте *рефлекторно* вызывается движениями желудка и пищевода, а не непосредственно с центра. ² Центростремительные пути для этого проходят в п. glossopharyngeus и vagus и могут, по крайней мере у собаки, быть настолько эффективно прерваны кокаинизацией глотки и верхней части пищевода, что опорожнения желудка не наступает несмотря на рвотные движения. Безусловно необходимое для наступления рвотного акта длительное закрытие pylorus'a связано (у кошки) с целостью п. splanchnici, а открытие cardiaе — с неповрежденностью блуждающего нерва. ³

Рвотный центр может возбуждаться *непосредственным* раздражением, механическим или химическим (давление опухолей, менингит, уремия, различные яды и т. д.), при нарушении кровообращения в мозгу, а также и *посредственно*, т. е. *рефлекторно* в результате очень многих раздражений (психических — например отвращение; расстройства лабиринта; раздражения глотки или внутренних органов, сердца, печени, ⁴ кишечника, матки). Путь от брюшных органов к медулярному рвотному центру идет в пп. vagi; после их перерезки уже нельзя вызвать рвотный акт рефлекторно с желудка или с кишечника.

У однокопытных, жвачных, грызунов, рукокрылых вообще никогда не бывает рвоты; у них отсутствует этот своеобразный координационный аппарат. При сильно растянутом, патологически расширенном fundus'e рвота вообще затруднена, при мало развитом fundus'e маленьких детей облегчена, так что для выбрасывания содержимого желудка достаточно уже сокращения pylori без помощи брюшного пресса, также ■ потому, что тонус cardiaе слаб. ⁵

При *глубоком наркозе* (морфин, хлоралгидрат и т. д.) *рвотный аппарат* не действует, опорожнение желудка может быть достигнуто тогда только механически, зондом.

Все вещества, поражающие слизистую желудка или кишечника, вызывающие воспаление или действующие прижигающе, могут вызывать рвоту. Таким образом рвота — наиболее часто сопутствующее явление почти при всех отравлениях, являющееся одним из самых важных способов самозащиты и самопомощи организма. Однако в узко *фармакологическом смысле рвотными средствами* (emetica) называют (и применяют ■ качестве таковых) лишь вещества, вызывающие *рвотный акт как первое действие, без заметного поражения при этом других механизмов, кроме действующих при акте рвоты*. Можно различать:

1) *непосредственно действующие рвотные средства*, возбуждающие самые рвотные центры, и

¹ Grimm, Pflüg. Arch., 1871, Bd. 4; Grewe, Berl. kl. Woch., 1874.

² Valenti, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 63, S. 119; Тамия, Окава, Kawashima, Jap. Journ. of med. Sc., 1927, vol. 8.

³ Ph. Klee, D. Arch. f. kl. Med., 1919, Bd. 128, H. 3/4.

⁴ У голубей подобные наперстянке яды, как правило, вызывают рвоту рефлекторно через печень: Hanzlik, Journ. Pharm. a. exp. Ther. 1929, vol. 37.

⁵ Valenti, см. выше.

при
щес
мож
То
пра
ртут
кало
для
част
min,
З
роят
(семе
остр
цито
чаях
обра
всяк
теле
удает
Д
и оте
пому
нин (перон

1 J
flav. v
2 I
мальде
3 S
см. о
Physiol
4 Б

2) рефлекторно действующие рвотные средства, возбуждающие специфические рвотно-чувствительные нервные окончания в слизистой желудка и кишечника.

Мы должны принять наличие в слизистой кишечника отдельных специфических чувствительных рвотных нервных окончаний, потому что они отвечают только на определенные раздражения, как, например, сильное и распространенное *натяжение*, а также на некоторые химические раздражители, но не на другие, хотя бы и очень сильные раздражения, вызывающие боль, или секрецию, или нормальные перистальтические движения. Такое же разделение воспринимающих раздражения нервных окончаний, как известно, имеет место в коже.

Сопутствующие рвоте явления. Как бы ни происходила рвота, ей всегда (за исключением рвоты у маленьких детей) предшествует продромальное состояние, так называемая *pausea* (*vausa*), морская болезнь. При симптомах побледнения, холодного пота, слюнотечения и повышенной секреции слизистой рта, носа и бронхов развивается чувство тошноты и часто сильнейшей мышечной слабости. Пульс при этом несколько ослаблен и ускорен, дыхание часто и неправильно.

После опорожнения желудка, т. е. после совершившегося акта рвоты, все эти явления, если не считать некоторой остающейся мышечной слабости, обычно исчезают.¹ Следовательно возбуждение рвотного центра еще раньше, чем оно достигнет функциональной пороговой величины, вызывает, как правило, сопутствующее возбуждение целого ряда центральных процессов, среди которых особенно замечательно *торможение произвольных движений*; состояние заболевшего иногда напоминает тяжелый шок.

С терапевтическими целями пользуются малыми степенями *pausea*, выражающимися в *увеличении секреции* и, может быть, в уменьшении тонуса бронхиальной мускулатуры, для того чтобы облегчить *отхаркивание* вязких слизистых масс из бронхов. В этом смысле рвотные в не возбуждающей рвоты дозе могут служить в качестве отхаркивающих средств (см. Фармакологию дыхания).

Средства, непосредственно возбуждающие рвотный центр

Apomorphinum hydrochloricum $C_{17}H_{17}O_2N \cdot HCl$ — соль основания, получаемого воздействием минеральных кислот на морфий,² вызывает после подкожного впрыскивания 5—10 мг^{3*} через несколько минут тошноту и рвоту,⁴ повторяющуюся 2—3 раза, после чего наступает полное восстановление нормального состояния. Если же дать большие дозы, то повторная рвота может длиться час и дольше,

¹ A s k e r m a n n, Beobacht. über einige physiol. Wirk. d. Emetica (Наблюдения над некоторыми фармакологическими действиями рвотных средств), Rostok 1856.

² M a t t h i e s e n u. W r i g h t, Liebig's Ann., Suppl., 1869, Bd. 7; морфин, $C_{17}H_{19}O_3N - H_2O =$ апоморфин $C_{17}H_{17}O_2N$.

^{3*} По ФVII — максимальная доза Apomorphinum hydrochloricum для подкожного введения равна 5 мг. *

⁴ У собак уже при 1 мг (у кошек при 10—20 мг; у многих кошек апоморфин вообще не вызывает рвоты).

оставляя после себя исчезающее состояние умеренной слабости и сонливость. При введении непосредственно в желудок апоморфин действует гораздо слабее (нужна 10—20-кратная доза) и только через полчаса после введения или еще позже. Из этого можно заключить, что апоморфин вызывает рвоту не рефлекторно со слизистой желудка и кишечника, ■ через кровь, возбуждая непосредственно рвотный центр.

С этим согласуется то наблюдение,¹ что и после перерезки обоих пп. vagi, т. е. идущих от желудка и кишечника чувствительных путей, апоморфин еще вызывает тошноту и координированные рвотные движения, которые, правда, вследствие нарушений двигательной иннервации, не всегда могут привести к настоящей рвоте.² Допущение, что апоморфин вызывает антиперистальтические движения желудка также и непосредственно возбуждением автоматических центров в области желудка, не обосновано. В доказательство этого допущения указывалось на явления, наблюдающиеся на вырезанном желудке предварительно отравленной апоморфином или другими рвотными собаки.³ Эти явления нужно понимать как атипическую, т. е. иногда наблюдаемую обратную перистальтику, которая наступает и без всякого яда вследствие *анемии желудка*.⁴

Как уже упоминалось, возбуждение рвотного центра вызывает сопровождающий симптомокомплекс *pauseae* и в тех случаях, когда рвоты не наступает. Если центр возбуждается *непосредственно химически*, как, например, апоморфином или анемией мозга, то понятно, что сопутствующие явления *pauseae* могут быть выражены сильнее и бывают длительнее, чем в том случае, когда центр только кратко-временно раздражается рефлекторно с желудка или кишечника.^{5*}

Акт рвоты выпадает полностью или частично, если по какой-либо причине один из участвующих координационных аппаратов, например четверохолмие, не отвечает на раздражение. Тогда *pausea* может затянуться надолго и быть чрезвычайно мучительной, а двигательное торможение и состояние беспомощности после больших, но безрезультатных доз апоморфина вызывает к тому же чрезвычайный страх. В редких случаях такое состояние остается и после совершившегося акта рвоты еще на некоторое время,⁶ но плохих последствий не бывает и в этом случае. Даже грудные дети переносят без вреда инъекцию $\frac{1}{2}$ —1 мг⁷ апоморфина. Привыкания не наступает. Siebert⁸ впрыскивал собаке ежедневно четыре недели подряд $\frac{1}{2}$ —2 мг апоморфина, причем результат наступал всегда приблизительно через 3 минуты. Некоторые продажные препараты солей апоморфина загрязнены примесью ядовитого, парализующего дыхание *хлорморфида*, чем, вероятно, и могут быть объяснены некоторые из известных случаев лекарственного «отравления апоморфином».⁹

* Интересно, что в то время как путем повторного впрыскивания морфина собакам Крылову удалось выработать у них условный рефлекс рвоты при

¹ Grewe, Diss., Dorpat 1872, и Berl. kl. Woch., 1874, Bd. 11.

² Относительно рефлекторного открытия *cardiae* при действии апоморфина см. выше данные Valenti.

³ Schütz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1886, Bd. 21.

⁴ См. о том же еще Frantzen, Diss., Dorpat 1887.

^{5*} По мнению большинства авторов более продолжительную *pausea* вызывает ряд рвотных, действующих рефлекторно, каковы препараты ипекакуаны и сенеги, применяющиеся особенно часто в качестве отхаркивающих.*

⁶ Harnack, Münch. med. Woch., 1908, Nr. 36.

⁷ Jurasz, D. Arch. f. kl. Med., 1875, Bd. 16.

⁸ Siebert, Дисс., Dorpat 1871.

⁹ Harnack u. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 65, S. 38.

впрыскивании индифферентных растворов или даже путем помещения животных в определенные условия (станок), при повторных впрыскиваниях апоморфина выработка условного рвотного рефлекса у собак не удается. Причина различного действия морфина и апоморфина, вероятно, кроется в действии этих алкалоидов на различные центры (Крылов).

У людей при отучении их от пьянства путем введения одновременно с алкоголем апоморфина удавалось в очень многих случаях получить благоприятные результаты (т. е. алкоголь уже один вызывал рвоту), что говорит в пользу образования в данном случае условных рефлексов (Люстрицкий)*.

Рвотный центр с координационно управляемыми им центральными аппаратами представляет хотя и главное, но не единственное место воздействия апоморфина. У собак после больших доз (0,06—0,1 г), а у кошек уже после лишь достаточных для получения рвоты (0,02—0,05 г) он вызывает состояние сильного возбуждения и расстройства нормального поведения, с ускоренным дыханием и сильным стремлением к движению; у кроликов и морских свинок появляется также сильное беспокойство, пугливость и непреодолимое стремление грызть, а после доз выше 10 мг — тяжелые, ведущие к смерти судороги.¹

У свиней, у которых акт рвоты вообще наблюдается, апоморфином рвоту вызвать нельзя. После подкожной инъекции 0,02—0,5 они становятся возбужденными, грызут, роют пол и стены хлева. Такие же удивительные явления — возбуждение и стремление лизать и грызть — апоморфин вызывает и у коров и лошадей. Куры и голуби становятся беспокойными и непрерывно клюют землю и свои когти, но рвоты у них не наступает.²

Подобно апоморфину и некоторые другие вещества непосредственно возбуждают рвотный и связанный с ним дыхательный центр. Но их действие не так «избирательно», т. е. оно обычно распространяется еще и на другие функции, а потому не годится для изолированного вызывания рвотного акта. Сюда относятся аспидозамин (*Aspidosamin*); алкалоид из коры квебрахо (*Aspidosperma Quebracho*)³ и препараты *Lobelia inflata*, применяющиеся только в небольших, не вызывающих рвоту дозах, как возбуждающие дыхание средства (см. Фармакологию дыхания и т. д.). Вероятно сюда же надо отнести и вератрин, действующее начало из *Veratrum Sabadilla* (*Schoenocaulon officinale*). Наряду с некоторыми характерными влияниями, особенно на поперечнополосатую мускулатуру, он вызывает рвоту центрального происхождения. Ветеринары впрыскивают его подкожно свиньям как очень действительное рвотное.

Морфин тоже вызывает рвоту, — у собак, как правило, а часто и у людей, вероятно влияя непосредственно на рвотный центр.

Рефлекторно действующие рвотные. 1. *Radix Ipecacuanhae* от *Uragoga* (*Cephaelis*) *Ipecacuanha*. Рвотный корень ипекакуаны содержит 2% смеси алкалоидов, состоящей главным образом из эметина (*Emetin*)⁴ и цефаэлина (*Cephaelin*), а также ипекакуановой кислоты, подобной дубильным кислотам. Оба алкалоида действуют рвотно, цефаэлин сильнее;⁵ оба медленно вызывают воспаление слизистых с параличом их капилляров. При введении в достаточном количестве в желудок они вызывают у животных кроме рвоты жесто-

¹ Это возбуждение, потребность в движении, судороги получают импульс из большого мозга: C. Amsler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 97, u. Silver, ibid., 1930, Bd. 158.

² Feser, Zeitschr. f. pr. Veterinärwiss., 1873/70. Место этого апоморфинного возбуждения — в corpus striatum; C. Amsler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 97.

³ Harnack u. Hoffmann, Zeitschr. f. kl. Med., 1885, Bd. 8.

⁴ Эметин является изохинолиновым основанием; это метиловый эфир цефаэлина. Ср. P. Karrer, Berichte d. chemischen Gesell., 1916, S. 2057.

⁵ Wild, Lancet, 1895 и 1902; C. Lewin, Arch. intern. de Pharm., 1902, vol. 11.

кий, отчасти кровавый понос, подобно колхицину (Colchicin) и соединениям мышьяка и сурьмы; но при введении под кожу они не вызывают заметного местного раздражения. Аналогично изохинолиновым основаниям опия, папаверину и наркотину эметин понижает тонус гладких мышц.¹

После подкожного или внутривенного введения рвота не наступает быстрее и дозы нужны не меньшие, чем при введении в желудок, из чего можно заключить, что здесь имеет место *рефлекторное действие* со слизистой желудка. То, что яд поступает в слизистую желудка и кишечника и после подкожного введения, доказывается наступающим при этом воспалением кишечника, а также фармакологическим определением эметина в содержимом кишки.²

У человека 10—15 мг эметина вызывают тошноту и через 1/2—1 час — рвоту.

Лекарственные препараты содержат эметин отчасти в коллоидальном соединении и поэтому никогда не вызывают значительного раздражения кишечника, а только длительную тошноту вследствие очень медленного всасывания, после же достаточной дозы (для взрослого 1—2 г) — рвоту через 1/2 часа — 1 час. Из-за своего медленного действия ипекакуана почти не употребляется в качестве рвотного, но широко применяется в виде *infusum* или в *pulv. Doveri* в качестве отхаркивающего.

На своей родине это растение употребляется уже столетия не только как рвотное средство, но и как *лечебное при амёбной дизентерии* (противопоносный корень), а именно в форме концентрированных декоктов (отваров). После повторных больших доз рвотное действие прекращается и проявляется лечебное влияние на кишечник. По исследованиям L. Rogers'a³ *солянокислый эметин* — чрезвычайно действительное, специфически поражающее дизентерийную амёбу средство, быстро убивающее ее уже в разведении: 1 : 100 000. Оно, следовательно, действует на дизентерийную амёбу так же, как хинин на плазмодия малярии. Солянокислый эметин с успехом применяется подкожно (0,03—0,05 г 2—3 раза в день) против амёбной дизентерии и дизентерийных печеночных абсцессов без того, чтобы при этом наблюдалась рвота или сильное местное действие. Примененный внутривенно в течение десяти дней по 0,1—0,12 эметин излечивает *Bilharzia (Dis- toma haematob.)*.⁴ Впрочем ипекакуана приносит пользу и при *бациллярном поносе* (дизентерии), по крайней мере симптоматически, так как она, вызывая расслабление кишечной мускулатуры, уменьшает мучительные тенезмы.

2. *Cuprum sulfuricum* в дозах по 0,1—0,2 (1,0! pro dosi et pro die) (максимальная разовая доза по ФVII 0,5 *), введенный в разбавленном (1%) растворе в желудок, вызывает через несколько минут рвоту без заметной тошноты. Если у животных перерезкой блуждающих нервов исключить рефлекторное действие из желудка на центральную нервную систему, после введения сернокислой меди отсутствуют всякие рвотные движения. Быстрое опорожнение желудочного содер-

¹ E. Pick u. R. Wasicky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 80. S. 147.

² D'Ornellas, Bull. mém. de la Soc. de Thér., 1873.

³ Lancet, Oct. 1912; Ther. Gaz., Dec. 1912; эметин непосредственно ядовит для *Entamoeba histolytica*; Dobell a. Laidlaw, Parasitology, Cambridge 1926. Bd. 18.

⁴ Tsukalas, Wien. kl. Woch., 1921, Nr. 48, см. также т. II, стр. 288 о фуадине.

жимого мешает тому, чтобы медная соль заметным образом повредила слизистую оболочку.

При поступлении вместе с пищевой кашицей в кишечник медная соль всасывается лишь очень медленно и в малом количестве. Вредных последствий от резорптивного действия неизвестно даже после длящегося месяцами ежедневного употребления,¹ и предполагаемая ядовитость постоявшей в медной посуде кислой пищи, вероятно, зависит не от содержания в ней медных солей. Поэтому сернокислую медь можно считать относительно безопасным лекарственным средством, которое только в слишком больших дозах — несколько граммов на один прием — приводит к тяжелому воспалению желудочно-кишечного тракта, причем возможно, что в этом случае медная соль способна вызвать и общее отравление.

В моллюсках медь и цинк имеются в значительных количествах как нормальная, органически связанная часть;² растения также воспринимают из почвы немалые количества меди без вреда для себя, а иногда даже их произрастание при этом улучшается. Большинство пищевых веществ (печенка, мясо, молоко, хлеб, картофель и т. д.) и содержимое кишечника, а также различные части тела человека, как правило, содержат значительное количество цинка и меди.³

Для того чтобы получить общее отравление медью, ее вводят подкожно или внутривенно в виде не свертывающего белок щелочного альбумината или тартрата меди; в таком случае уже малые количества действуют парализующе на центральную нервную систему, на вещество поперечнополосатых мышц и вызывают перерождение разнообразных тканей, в том числе — поражение почек. Большие дозы вызывают смерть от острого паралича сердца.⁴

Терапевтически сернокислая медь применяется как быстро и верно действующее рвотное; но при помощи ее нельзя вызвать достаточной для усиления отхаркивания слабой тошноты. Кроме того сернокислая медь является ценным *противоядием* при остром *отравлении фосфором* (по ФVII высший однократный прием как рвотное 0,5 *).

3. *Zincum sulfuricum* обладает таким же рвотным действием, как сернокислая медь (максимальная доза 1,0 pro dosi et pro die) (по ФVII максимальная разовая доза 0,5*), и почему ее так мало применяют в качестве рвотного — непонятно, так как опасность отравления цинком столь же невелика, как и отравления медью. Как в консервированных зеленых овощах (подкрашенных солями меди, главным образом основной уксуснокислой солью, так называемой ярь-медянкой) встречается медь, точно так же находят цинк в довольно больших количествах в высушенных на цинковых решетках плодах. Вредные последствия от употребления таких препаратов неизвестны, так же, как и от продолжительного кормления животных не прижигают

¹ Toussaint, Vierteljahrsschrift f. ger. Med., 1857, Bd. 12; Burget, Ducon, а также Galippe, Arch. de physiol., 1887, vol. 4; Lehmann, Arch. f. Hygiene, 1898, Bd. 31.

² Laf. Mendel u. Bradley, Amer. Journ. of Physiol., 1905, vol. 14.

³ Rost u. Weitzel, Arbeiten des Reichsgesundheitsamtes, 1919, Bd. 51, S. 494, с подробной литературой и таблицами. Содержание цинка в различных пищевых веществах; L. T. Fairhall, Journ. Biol. Chem., 1926, vol. 70; содержание меди: Lindow, Elvehjem a. Petersen, ibid., 1929, vol. 82.

⁴ E. Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1874, Bd. 3.

щими соединениями цинка, несмотря на то, что он хотя и медленно, но все же всасывается и откладывается во всех органах.

Цинк — постоянная составная часть растительной протоплазмы, так же, как железо и марганец. Очень малые его концентрации в питательной среде усиливают рост дрожжей и злаков.¹

Соединения цинка применялись ранее при хорее, эпилепсии и других нервных заболеваниях будто бы как действительные лекарственные средства. На основании имеющихся немногих экспериментальных данных о характере действия цинка нельзя составить себе суждения об его действии при этих заболеваниях, так же, как нельзя сделать об этом какого-либо заключения, исходя из его удивительного действия при вдыхании цинковых паров, часто наблюдаемого при латунном литье — «лихорадке² литейщика».

4. *Tartarus stibiatus*, рвотный камень, двойная виннокаменнокислая соль сурьмы и калия, вызывает, как и все другие растворимые соединения сурьмы, рефлекторно со слизистой желудка и кишечника сильную тошноту и обычно, но не всегда, рвоту. Одновременно эта соль, в зависимости от длительности ее пребывания в желудке и кишечнике, вызывает более или менее глубокое и распространенное омертвление, прижигание эпителия слизистой и таким образом прокладывает себе путь в кровеносные и лимфатические сосуды. Кроме непосредственного повреждения слизистой желудка и кишечника, может наступить при этом и резорптивное отравление сурьмой, сходное по всем существенным признакам с отравлением мышьяком: общий паралич кровеносных капилляров, особенно в области сосудов кишечника,³ ослабление сердечной деятельности, жестокий enteritis exfoliativa. При этом наблюдаются параличи центральной нервной системы: усиливающаяся апатия и двигательный парез. Подобные результаты делают растворимые соли сурьмы чрезвычайно опасными веществами, тем более, что удаление введенного яда рвотой не всегда наступает, а в таком случае всасывание яда может быть очень значительным. Так, у взрослых людей не раз наблюдались смертельные случаи уже после дозы в 0,2 растворенного рвотного камня.

Отсюда вытекает правило: если вообще хотят применять *Tartarus stibiatus* (0,05—0,06; 0,1! 0,3! по ФVII те же максимальные дозы), то при отсутствии рвоты и течение часа необходимо дать достаточную дозу дубильной кислоты или угля, чтобы связать яд в желудочно-кишечном канале и таким образом перевести его в недеятельное состояние.

Для преднамеренного вызывания только длительной pausea (отхаркивание) рвотный камень вообще не годится, а если уже вообще нужно применить препарат сурьмы, то можно дать нерастворимую желтую сернистую сурьму — Sb_2S_5 — *Stibium sulfuratum aurantiacum*, которую кислота желудка растворяет только в малом количестве.

Наружно примененный рвотный камень, при смазывании концентрированными растворами его или втирании содержащих его мазей, вызывает через неко-

¹ Javillier, Bull. Scienc. pharm., 1908, vol. 15, p. 129. Значение Zn для процессов оплодотворения и внутренней секреции: Bertrand и Viadescio, Comptes rendus Acad. Sc., 1921, vol. 173.

² Rosti corp., Arb. des Reichsgesundheitsamtes, 1919, Bd. 51, и 1910, Bd. 52.

³ Boehm, Unterberger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1874, Bd. 2.

¹ Д flav. vi

² П мальдер

³ S см. о т

Physiol.

⁴ R

торое время *жжение, воспаление* и образование *пустул*, вполне сходных с оспенными и также заживающих по удалении струпа. Небольшие степени раздражения кожи, как результат некротизирующего воспаления,¹ вызывались иногда одеждой из материала, содержащего сурьму. Часто применявшаяся ранее в качестве отвлекающего «оспенная мазь» теперь по основательным причинам оставлена.

Почти не пользуются резорптивным, хроническим действием *небольших доз сурьмы*. Действие это такое же, как у *мышьяка*, и сурьма, так же как последний, влияет на обмен, рост и распад тканей. Объясняется неприменение сурьмы, вероятно, тем, что в этом случае действие сурьмы сопровождается большими осложнениями, чем действие *мышьяка*. В то время как растворимые соединения мышьяка легко всасываются и не вызывают раздражения, соли сурьмы всасываются достаточно медленно для того, чтобы вызвать с места введения рефлекторное раздражение (рвота) и тяжелые повреждения тканей.² Однако при применении подходящих *органических* соединений сурьмы можно получить во многих отношениях сходные с мышьяком терапевтические и особенно этиотропные результаты.³

Борьба со рвотой. Как *нежелательное последствие*, рвотный акт, повидимому, вызывается также и судорожными сокращениями мышц желудка и кишок, которые наблюдаются при отравлении свинцом, бариумом, ядом мухомора и табаком, а также и при терапевтическом применении *пилокарпина* и особенно веществ, *подобных наперстянке*. Постоянная у собак и нередкая у людей рвота после *малых доз морфина*, вероятно, кроме центрального действия, обусловлена и рефлексом, вызываемым морфийной судорогой сфинктера pylori,⁴ у собак часто, а у людей *всегда* можно предотвратить морфийную рвоту небольшой дозой *атропина*, ослабляющего или уничтожающего судорогу сфинктера в antrum pylori и в pylorus.⁵

Подобно тому как воспринимающие боль нервные концевые аппараты в коже, слизистых, брюшине, а вероятно и везде, становятся *чрезвычайно чувствительными* вследствие химического воздействия, имеющего место при воспалительных процессах, и после этого отвечают на всякое ранее не действовавшее раздражение, повидимому и специфически чувствительные к вызывающим рвоту раздражениям нервные окончания в глотке и брюшинных органах становятся столь возбудимыми при воспалительных процессах в тканях этих органов,

¹ Lehmann u. Goebel, Arch. f. Hyg., Bd. 43.

² Radziejewski нашел, что из 0,12 введенного в организм Tartar. stib. — 0,11 обнаруживаются в рвотных массах; Dubois' Arch., 1871; Судьба препаратов сурьмы в организме: Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 64; Brunner, ibid., 1912, Bd. 68.

³ С этими целями применяются различные *органические* препараты сурьмы, как антимозан (Antimosan), фуадин (Fuadin), стибенил (Stybenil), стибозан (Stibosan), неостибозан (Neostibosan) и т. д., при Bilharzia, Kala-azar, спирохетозах, при множественном склерозе и т. д. Литературные данные в мерковских Jahresber., 1929, Bd. 43. Новые экспериментальные работы и критический обзор у Uhlenhuth'a, Kl. Woch., 1931, Bd. 25/26; Zimmermann, ibid., 1930, Nr. 1.

⁴ Magnus, Pflüg. Arch., 1908, Bd. 122.

⁵ Meltzer u. Auer, Amer. Journ. of Physiol., 1906.

что рвота наступает самопроизвольно или от любого раздражения (рвота при ангине, катаре желудка, желчной колике, ущемлении кишок и т. д.). Во всех этих случаях можно успокоить чрезмерную и мучительную рвоту уменьшением раздражения или анестезией раздраженных мест кокаином, ортоформом и т. п. или холодом (ледяные пилюли). Когда рвота вызывается другими неустраняемыми причинами (беременность, морская болезнь и т. д.), показан наркоз *рвотного центра*, что может быть наверняка достигнуто дачей трихлоризобутилового алкоголя (хлоретон) ¹ — лучше всего в соединении с кофеином, в виде наутизана (в пилюлях или суппозиториях). В некоторых случаях действуют и скополамин с атропином ($1/2$ —1 мг); ² сюда же относится и смесь, предложенная под названием *Vasano*. ³ Кроме того, повидимому, рвоту беременных можно устранить и папаверином, расслабляющим гладкие мышцы (желудок, кишечник, матку и т. д.).

Против частой (но не «неукротимой») *рвоты беременных* и больных морской болезнью рекомендуют как очень действительное средство *оксалат церия*, таблетки по 0,2, и препарат, известный под названием перемезина (*Peremesin*), ⁴ в таблетках, содержащих по 0,05 коллоидного щавелевокислого церия, едва растворимого, повидимому вовсе неядовитого соединения.

Нормальные движения желудка управляются игрой трех запирающих аппаратов — *cardia*, *sphincter antri pylori* (между *fundus* и пилорической частью) и *sphincter pylori*. Первые два отграничивают *fundus* от пищевода и от *antrum*; *sphincter pylori* регулирует опорожнение желудка так, что подготовленная и пропитанная кислотой пищевая кашица поступает в *duodenum* отдельными, отмеренными порциями, чтобы там постепенно перерабатываться и передаваться дальше. ⁵

Переваривание пепсином и хлористоводородной кислотой, как и вообще действие ферментов, очень сильно замедляется разведением ее водой. Напитки, жидкости не смешиваются с переваривающимся содержимым *fundus'a*, а поступают непосредственно в *antrum pylori* по мышечной бороздке, проходящей по малой кривизне над наполненным *fundus'ом* к *pylorus'у*. ⁶

¹ Molitor u. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925/26, Bd. 107 u. 113; Averbuck, ibid., 1930, Bd. 158.

² B. O. Pribram, Wien. kl. Woch., 1913, Nr. 22.

³ E. Starkenstein, Med. Kl., 1927, Nr. 40; английское средство Mothersills Seasick Remedy тоже содержит тропеины: Joachimoglu, Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenkr., 1926, Bd. 16.

⁴ J. Lange, Münch. med. Woch., 1933, Nr. 34; E. Schwab, D. med. Woch., 1933, Nr. 51.

⁵ О правильном переслаивании в желудке человека поступающих одно за другим пищевых веществ ср. Kaufmann u. Kienböck, Med. Kl., 1911, Nr. 30.

⁶ Retzius, Luschka, 1862/63. Подробнее у Kaufmann'a, Zeitschr. f. Heilk., 1907, Bd. 28, H. 7; Sohnheim, Münch. med. Woch., 1907. Новые исследования об изменяющихся складках слизистой желудка и кишок у G. Forcell, Verhandl. d. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkr., Wien 1927, Bd. VII.

Кроме этого главного пути, а часто вместо него, имеется много малых путей отводящих воду, благодаря чему она не смешивается с *содержимым желудка*.¹

Мускулатура *fundus'a* при наполнении желудка производит довольно живые, хотя и не обширные перистальтические движения, приводящие содержимое к соприкосновению с желудочным соком у стенки желудка. При этом важно, чтобы полость *fundus'a* всегда соответствовала его содержимому, почему стенка желудка при возрастающем наполнении его расслабляется *рефлекторно*, т. е. без повышения давления от растяжения, и наоборот, точно так же сжимается при переходе содержимого к *antrum pylori*.² Аналогичный механизм известен нам для мускулатуры мочевого пузыря. Если во *внезапно растянутом fundus'e* внутреннее давление дойдет приблизительно до 25 см водяного столба, то *cardia* раскрывается, и происходит опорожнение желудка толчками по направлению кверху, т. е. рвота.³

В *antrum pylori* перистальтика гораздо живее и достаточно сильна для того, чтобы сильно перемешивать и перетряхивать содержимое.

Рефлекторная координация этих перистальтических движений желудка заложена в *plexus Auerbachii*, который, со своей стороны, получает *усиливающие* импульсы через *n. vagus* и *тормозящие* — через *n. sympathicus*.⁴ Общая перерезка блуждающих и симпатических нервов не оказывает существенного влияния на автоматизм и рефлексы желудка, зато сильно влияет удаление одних *nn. vagi*, после которого сохраняющийся односторонний тормозящий тонус симпатического нерва вызывает длительные нарушения указанных функций.⁵

Точно так же и нормальные движения желудочной мускулатуры могут быть усилены или заторможены *химическим воздействием* или *рефлекторно* со слизистой, или же прямым воздействием на двигательные нервные аппараты.

Рефлекторно действует прежде всего нормальная пища и желудочный сок, соляная кислота которого является необходимым раздражителем для движений желудка. *Углекислота*, напряжение которой в голодном желудке равно 30—50 мм Hg, а в переваривающей пищу достигает 130—140 мм,⁶ также возбуждает пери-

¹ G. Katsch u. L. v. Friedrich, Grenzgeb., d. Med. u. Chir., 1921, Bd. 34.

² Sick u. Tedesco, D. Arch. f. kl. Med., 1908, Bd. 92.

³ Kelling, Arch. f. kl. Chir., 1901, Bd. 64, S. 393.

⁴ Openchowski, Zbl. f. Physiol., 1889; L. R. Müller, Lebensnerven (Жизненные нервы), Berlin 1924.

⁵ Cannon, Amer. Journ. of Physiol., 1906, vol. XVII; Klee, Влияние раздражения *n. vagi* на пищеварительные движения, Pflüg. Arch., 1912, Bd. 145; Он же, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 154, и Münch. med. Woch., 1914, Nr. 19 (хорошие рентгеновские снимки); Он же в D. Arch. f. kl. Med., 1919, Bd. 129. *N. vagus* в желудке содержит также и симпатические волокна, так как его раздражение заставляет расслабляться атропинизированный желудок. См. Mc Swiney u. Robson, Journ. of Physiol., 1929, vol. 68.

⁶ Ср. Schierbeck, Skand. Arch. f. Physiol., 1891, Bd. 3. Опытами на себе — Ylppö (Bioch. Zeitschr., 1916, Bd. 78) показал, что высокое напряжение CO_2 не может долго сохраняться в желудке, потому что быстро выравнивается путем диффузии с напряжением CO_2 в крови. Высокое напряжение CO_2 в крови тормозит движения желудка: Dickson & Wilson, Journ. of Pharm. & exp. Ther., 1924, vol. 24; ср. A. Campbell, Quart. Journ. of exp. Physiol.,

стальтику, что имеет место и при питье *содержащих углекислоту напитков* или приеме соды. Изгоняющая перистальтика *antrum pylori* и соответствующее ей *открытие привратника* зависят также от *нормальной кислой реакции* в желудке. При щелочной реакции *pylorus* не открывается, но и слишком высокая кислотность равным образом может вызвать длительный спазм привратника. В общем, перистальтика *pylorus*'а почти полностью зависит от химического характера *содержимого двенадцатиперстной кишки*. Щелочная реакция в ней вызывает акт *опорожнения желудка*, кислое содержимое и неомыленный жир тормозят его. Отсюда происходит так называемая трудная перевариваемость жирной и очень кислой пищи (незрелые фрукты). Эта пища долго остается в желудке и покидает его лишь по мере того, как она мало-помалу всасывается, нейтрализуется в тонкой кишке или передвигается дальше, в толстую кишку.

Лекарствами почти нельзя оказать *рефлекторного воздействия* на нормальную желудочную перистальтику; считали, что возбуждающе действуют так называемые *горькие вещества* — «*amara*».¹

Однако за горькими веществами [генциана, квассия, коломбо, гумуло (Humulus), кондуранго, хинин, стрихнин] признается совсем другое действие, именно — устранение «чувства голода» с помощью рефлекторного торможения через орган вкуса, так называемых «голодных сокращений», т. е. периодических сокращений пустого желудка, вызывающих чувство голода. Вместе с торможением этих сокращений исчезает вызываемое нервными окончаниями мышц желудка мучительное чувство голода, но сохраняется аппетит, вызываемый со слизистой рта, зева и желудка.²

Прямое и весьма действительное влияние на двигательные аппараты желудка может быть оказано с помощью парасимпатических ядов.

Отравление *пилокарпином*, *физостигмином*, *ареколином*,³ *никотином* вызывает бурную перистальтику, происходящую атипически⁴ и легко вызывающую рефлекторную рвоту.

Холин $(\text{CH}_3)_3\text{NOHC}_2\text{H}_4\text{OH}$ также (а еще больше *неврин*)⁵ повышает тонус блуждающего нерва и тем самым желудочную перистальтику, хотя и несравненно слабее, чем легко образующийся из него при некоторых условиях уксусный эфир — *ацетилхолин* $(\text{CH}_3)_3\text{NOHC}_2\text{H}_4\text{OOCCH}_3$, очень сильно возбуждающий парасимпатические аппараты.⁶ Холин — нормальная, при некоторых болезнях

1932, vol. 22; напряжение O_2 (10—20 мм Hg) и CO_2 (40—60 мм Hg) в желудке и кишечнике кролика и кошки.

¹ Batelli, Diss., Genf 1896; Heubner, Therap. Monatsh., 1909, Aug. 6; K. Junkmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 143.

² A. J. Karlsson с соот., Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1914, vol. 6; см. также Amer. Journ. of Physiol., 1912—1914, vol. 31—33. О прежних взглядах на исследованиях относительно чувства голода см. W. Nicolai, Diss., Berlin 1892. Известное уменьшение чувства голода от курения табака или любых его суррогатов вероятно можно объяснить подобно аналогичному эффекту воздействия горечей.

³ W. Pätz, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1910, Bd. 7 (об ареколине) (с литературой).

⁴ Cp. Abderhalden u. Wertheimer, Pflüg. Arch., 1922, Bd. 194.

⁵ E. Schmidt, Arch. d. Pharm., 1891, S. 481. В надпочечниках нейрин встречается как нормальная составная часть: Lohmann, Pflüg. Arch., 1909, Bd. 128. Ацетилхолин в селезенке: H. H. Dale a. H. W. Dudley, Journ. of Physiol., 1929, vol. 68; Karpfhamer полагал, что находил большие его количества в крови и органах вола: Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1931, S. 202, Anm. 7. Не подтверждено (фармакодинамически) Dale u. Dudley, ibid.

⁶ Основанием, возбуждающим n. vagus, является «эсмодил» (Esmodil) — метоксипропенилтриметиламмоний: $\text{CH}_2=\text{O}(\text{OCH}_3) \cdot \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ CH; рекомандуется подкожно для возбуждения перистальтики кишечника и пузыря; см. E. Hesch, Kl. Woch., Nr. 27; Bolle, D. med. Woch., 1935, Nr. 23.

1 Д
lav. vi
2 П
мальдер
3 S
см. о т
Physiol.
4 R

встречающаяся в увеличенных количествах, составная часть тканевых соков. В самой кишке, по новым исследованиям, имеется в значительных количествах свободная, диффундирующая через серозную оболочку в просвет кишки соль холина. Из тонкой кишки кролика можно было добыть 1—3 мг холина, и он оказался физиологическим возбудителем автоматических двигательных ауэрбаховских узлов.¹ Вероятно холин вместе с гистамином является важной составной частью добытого из селезенки и слизистой желудка перистальтически действующего гормонала.²

Можно мимоходом указать, что ряд других ядов также действует возбуждающе на желудочную и кишечную перистальтику, — особенности *эрготин*³ и *глюкозиды наперстянки*, при применении которых реакция со стороны желудка часто является побочным действием.

Использование «возбуждающих» средств для оживления и усиления перистальтики желудка вряд ли имеет смысл. При простой атонии желудка преходящее, длящееся около часа усиление желудочной перистальтики (вызываемое указанными средствами) вряд ли более ценно, чем вызываемое короткой желудочной гимнастикой (брюшных мышц). Клиницисты рекомендуют для усиления «тонуса» желудка *стрихнин*, но без серьезных экспериментальных оснований.⁴

Торможение движений желудка. Нейтральные соли тормозят движения желудка тем сильнее, чем они более концентрированы. При этом действие магниальных солей и растворов сахара сильнее, чем солей натрия. В качестве «столовой воды» пригодны поэтому только очень бедные солями источники, в противном случае они тормозят передвижение пищевой кашицы. По тем же причинам при курсах лечения водами нужно пить более сильные минеральные воды всегда натошак, по возможности задолго до приема пищи. Температура воды также имеет значение; теплые напитки передвигаются быстрее, а холодные — медленнее.⁵ Далее, сокращения желудка тормозятся *атропином*, который можно применять во всех случаях, когда нужно успокоить слишком быструю перистальтику желудка, или же при воспалительных, связанных с болями, состояниях желудка (например опухоли желудка), когда желательнее по возможности успокоить желудок и расслабить рефлекторную судорогу pylorus'a.⁶ *Атропин* в малых дозах (1—2 мг) не угнетает автоматических ганглиев ауэрбаховского желудочного сплетения, но действует на находящиеся

¹ Le Henx, Pflüg. Arch., 1918, Bd. 173; 1920, Bd. 179; 1921, Bd. 190; K ü h l e w e i n, 1921, Bd. 191; K. Arai, 1922, Bd. 193 (перитонит).

² Dohrn, Marxer u. Zülzer, Berl. kl. Woch., 1908, Bd. 45; Zülzer, Med. Kl., 1910, Nr. 11; по E. Berlin'y, Zeitschr. f. Biol., 1918, Bd. 68, гормонал содержит еще другое сильно возбуждающее перистальтику вещество — гистамин; ср. Dale a. Dudley, см. выше.

³ Auer a. Meltzer, Amer. Journ. of Physiol., 1906, vol. 17.

⁴ Ср. Langley a. Magnus, Journ. of Physiol., 1905—1907, vol. 33, a: 36; Paderi, La Thérapie moderne, 1892, n° 12.

⁵ Литература у Dapper и v. Noorden. Влияние минеральных вод на обмен, в Handbuch d. Patholog. d. Stoffwechs., 1907.

⁶ Ср. Schick, Wien. kl. Woch., 1910, Nr. 34; C. H. Lasch, Kl. Woch., 1922, Nr. 17; Westphal (D. Arch. für kl. Med., 1914, Bd. 114); пилокарпин на слегка поврежденной стороне желудочной стенки вызывает очень сильное местное сокращение. Эта местная спастическая сверхчувствительность раздраженной tunica muscularis — парасимпатическому раздражению может объяснить образование и поддержание язвы — полезный эффект атропинного лечения. Об отношении нерва n. vagi к язве желудка см. Schiff, Wien. kl. Woch., 1919, Nr. 15; ср.

в связи с ними «усиливающие» перистальтику окончания п. vagi, ¹ в то время как «тормозящие» окончания симпатического нерва угнетаются только очень большими, практически не применяемыми дозами атропина. Результатом является *преобладание тормозящих импульсов* и успокоение желудка. Последнее наступает с тем более выраженным результатом, чем выше было предшествующее состояние возбуждения окончаний блуждающего нерва (например под влиянием пилокарпина или холина). Малые дозы в $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{4}$ мг атропина, введенные внутривенно, ясно *повышают* движения желудка. ²

Эфирные масла, ромашка, чай из укропа (одного из видов *Anethum foeniculum*) также успокоительно действуют на желудок.

В тех случаях, когда беспокойное состояние желудка вызывается слабостью тормозного тонуса, следовало бы ожидать малого результата от *атропина* и более подходящим успокаивающим средством явился бы адреналин — возбуждатель симпатических, ■ *данном случае тормозных аппаратов*. На самом деле, у человека после внутримышечной инъекции адреналина (0,5—1,0 мг 3 раза ■ день) опорожнение желудка очень сильно тормозится при судорожном закрытии сфинктера. ³

Совершенно своеобразное действие на желудок оказывает *морфин*. На собаках с фистулой двенадцатиперстной кишки наблюдалось, ⁴ что опорожнение желудка ■ высокой степени замедляется морфином. Это явление *M a g n u s* ⁵ исследовал на кошках с помощью рентгеновского метода и нашел, что под влиянием нескольких сантиграммов морфина пищевая кашка остается скупенной в растянутом fundus'e, а sphincter antri pylorici при этом сильно и длительно сокращается. Сам pylorus также тонически закрыт (рис. 18) и пропускает перешедшую в antrum пищевую кашку в двенадцатиперстную кишку только после длящейся часами задержки. В результате содержимое желудка вместо того, чтобы, как обычно, выйти из него в течение двух-трех часов, покидает его только через 8—12—24 часа и, понятно, в более сильно переваренном и разжиженном состоянии, чем обычно. Однако вследствие такого длительного пребывания пищи в fundus'e, так же как при двигательной недостаточности желудка по патологическим причинам, резко усиливаются и *процессы брожения*, с чем надо считаться при лечении катаров желудка, ulcus ventriculi и т. д. Эти соотношения следует учитывать и для всасывания лекарств. *Все это справедливо, однако, лишь для больших доз морфина* (0,01 г и больше для человека,

E. Stierlin, D. Zeitschr. f. Chir., 1920, Bd. 152; Ph. Klee, Kongr. f. inn. Med., 1921, и G. Bergmann, Handb. d. inn. Med., Berlin 1926, Bd. 3.

¹ Auer a. Meltzer, Amer. Journ. of Physiol., 1906, vol. 17.

² Danielopolu, Comptes rendus Soc. Biol., 1922.

■ G. Katsch, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr., 1914, Bd. 21, S. 159 ff. Очень маленькие дозы (1/500 мг внутривенно или 1 мг per os) адреналина усиливают движения желудка (Danielopolu, Comptes rendus Soc. biol., 1922) и обстоятельная монография Karger, Die viscerographische Methode (Висцерографический метод), Berlin 1930. Сокращенные гладкие мышцы расслабляются; расслабленные, *наоборот*, напрягаются под влиянием адреналина: Mc Swiney a. Brown, Journ. of Physiol., 1926, vol. 62.

⁴ Hirsch, Zbl. f. inn. Med., 1901, Bd. 33.

⁵ Magnus, Pflüg. Arch., 1908, Bd. 122; там же старая литература.

особ
слаб
(0,00
тику
уск
одно
так
пере
дую

и

Рис.

а —
инже
рожи

ной
мел

ни
то
в
от
ме
ст

Мо

71

кр
и
Е
19
В

в

1

flav. v

2

мальде

3

см. о

Physio

4

особенно еще незрелого). ¹ У взрослого это действие на желудок слабо выражено, а иногда и вовсе не наблюдается; ² меньшие дозы (0,005 г подкожно или per os) по большей части *повышают* перистальтику желудка *без судороги сфинктеров* и вызывают, наоборот, несколько ускоренное опорожнение. ³ То же наблюдается на собаках, ⁴ но при одновременном и значительном торможении желудочной секреции, так что содержимое желудка поступает в duodenum гораздо менее переваренным и более сухим: в более поздние часы наступает последующее сильное отделение желудочного сока.



Рис. 18. Наблюдение над желудком кошки, наполненным кашей из висмута и картофеля, после инъекции морфина (по Magnus'y).

■ — до инъекции морфина: желудок равномерно наполнен; b — через 22 минуты после инъекции: середина желудка начинает сокращаться; c — спустя 1 час после инъекции: судорожное закрытие sphincteri antri pylorici; d — спустя 3 часа после инъекции: fundus желудка растянут, середина желудка еще сокращена.

Движения кишек ⁵ складываются:

1) из непрерывных ритмических сокращений кольцевой и продольной мускулатуры, так называемых *маятниковых движений*, для размельчения, перемешивания и передвижения содержимого кишек.

2) Из перистальтики, вызываемой рефлекторно путем раздражения кишки ее содержимым (последнее растягивает кишку, а кроме того воздействует химически). Перистальтика состоит одновременно в перетяжке кишек (сокращением круговых мышц) с ротовой стороны от раздражаемого места и в расширении (сокращением продольных мышц) с анальной стороны от него. ⁶ Перистальтика служит для постепенного продвижения и выведения кала.

¹ Stierlin u. Schapiro, Münch. med. Woch., 1912, Nr. 50.

² Mahlo, D. Arch. d. kl. Med., 1913, Bd. 110, S. 562; Zehbe, Therap. Monatsh., Juni 1913.

³ v. d. Velden, Verh. Kongr. inn. Med., Wiesbaden 1910, S. 339.

⁴ Cohnheim u. Modrakowski, Zeitschr. f. physiol. Chem., 1911, Bd. 71, S. 273.

⁵ О непосредственном наблюдении движений кишечника на нормальных кроликах через устроенное в брюшной стенке целлулоидное окно см. Katsch u. G. Borchers, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1912, Bd. 12; на кошках: E. Lenz, Schweiz. med. Woch., 1923, Bd. 38/40, Arch. int. de Pharm. et de Thér., 1923, vol. 28; см. также: J. Deutsch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 135.

⁶ Bayliss a. Starling, Journ. of Physiol., 1899, vol. 24, и 1902, vol. 26; в этом же смысле высказывался еще Luderitz (1890); см. также опыты

Перистальтические, самопроизвольно протекающие по направлению от рта к anus'у волны сокращений определяются *тонусом* (начальным напряжением) круговой мускулатуры и приростом напряжения, вызываемым растяжением выше, чем тонус, и чем резче происходит раздражение растяжением, тем быстрее идет перистальтика. При вялой, растянутой кишке или при очень постепенном растяжении она выпадает.¹

3) Из сильных, внезапно начинающихся и пробегающих большие участки тонкой кишки волн сокращения, так называемых *катящихся движений*, которые проталкивают содержимое тонкой кишки на большие участки и наступают благодаря *возбуждению блуждающего нерва при одновременном ослаблении симпатического торможения*.²

В толстой кишке также такие большие движения могут проталкивать содержимое толчками вперед; в проксимальной части толстой кишки (colon ascendens u. transversum) наблюдаются и в норме *антиперистальтические* движения, которые передвигают содержимое обратно к valvula Bauhinii, а иногда даже и в самый ileum.³

Все эти движения кишечника, так же как и желудка, управляются автоматически ауэрбаховским сплетением, а также возбуждающими импульсами n. vagus и n. pelvici и тормозящими из n. sympathici (n. splanchnici).⁴

Соответственно этому, на все движения кишечника, как и на движения желудка, можно воздействовать парасимпатическими ядами, т. е. *пилокарпином*, *физостигмином* и т. д. (рис. 19, 20 и 21). Они возбуждаются через посредство окончаний n. vagi и при некоторых условиях могут усилиться до тонической судороги, а *атропином* могут быть подавлены, поскольку имеет место *периферическое возбуждение окончаний n. vagi или n. pelvici*. Пилокарпином и физостигмином, а также ареколином (0,05 подкожно) и близким к нему синтетически полученным нейцезолом (по 1,0),⁵ пользуются в ветеринарии при колике лошадей и крупного рогатого скота, а Physostigminum salicylicum (подкожно 1/2—1 мг) и *простигмином* (Prostygin) ⁶ (ампулы

J. Carey (Intern. Journ. of Gastro-Enterology, July 1921, vol. 1); Cp. J. N. Langley, Journ. of Physiol., 1922, vol. 56; W. C. Alvarez a. L. J. Mahoney, Amer. Journ. of Physiol., 1922, vol. 59; U. E. Henderson, 1928, Bd. 86.

¹ Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 81.

² Braam, Houkgeest, Pflüg. Arch., 1872, Bd. 6; Cannon, Amer. Journ. of Physiol., 1902, vol. 6; Meltzer a. Auer, ibid., 1907; vol. 20.

³ Cannon, l. c.; Holzknecht, Münch. med. Woch., 1909, Nr. 47; Rieder, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr., 1912, Bd. 18, S. 85; Röith, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1912, Bd. 25, S. 203; когда животное голодно, баугиниева заслонка открыта; но при возбуждении аппетита закрывается: В. Нанес, Münch. med. Woch., 1920, Nr. 26.

⁴ Относительно движений кишечника имеются новые исследования Хукхарта [Pflüg. Arch., 1934, Bd. 174 (кинематограф, окно в брюшной стенке), а также Mittel, Arch. f. exp. Pharm., 1934/35, Bd. 175, 177, Влияние наркоза].

⁵ A. Loewy u. R. Wolfenstein, Therapie d. Gegenwart, 1920.

⁶ Weigand, Münch. med. Woch., 1931, Nr. 32; ср. стр. 188, прим. 6.

с 0,05%
рождения

У че
лучами: л
часто вы
шек и пер
кишечник
весь киш
мые здес

Все
т. е. нез
рата. А
в качест

Ри
ностей)
кишечн
кишек,
к усиле
возбуж
в самой
на киш
ных м
у крол
свинки
равние

¹ G
атропин
синтроп
вой кис
Arch. f

² M
Bd. 117
59; H.

³ L
двигает
Pflüg.

⁴ J
d. Phys

с 0,05% раствором) — у людей с целью быстрого и энергичного опорожнения кишек.

У человека действие этих ядов прослежено просвечиванием рентгеновыми лучами: пилокарпин (подкожно 0,01—0,03), как и физостигмин (1 мг подкожно), часто вызывает бурные и некоординированные, т. е. судорожные движения кишек и перетяжки их, не всегда ускоряя поэтому продвижение вперед содержимого кишечника. Атропин (1—3 мг) (по ФVII максимальный прием 1 мг *) расслабляет весь кишечник и заставляет перетяжки более или менее расслабиться. Приводимые здесь рентгеновские снимки (по K a t s c h) иллюстрируют сказанное.¹

Все только что названные яды действуют через окончания *n. vagi*, т. е. независимо от ауэрбаховского сплетения и симпатического аппарата. Ауэрбаховская система, правильно выделенная L a n g l e y'ем в качестве самостоятельной «enteric system» (системы нервов внутрен-

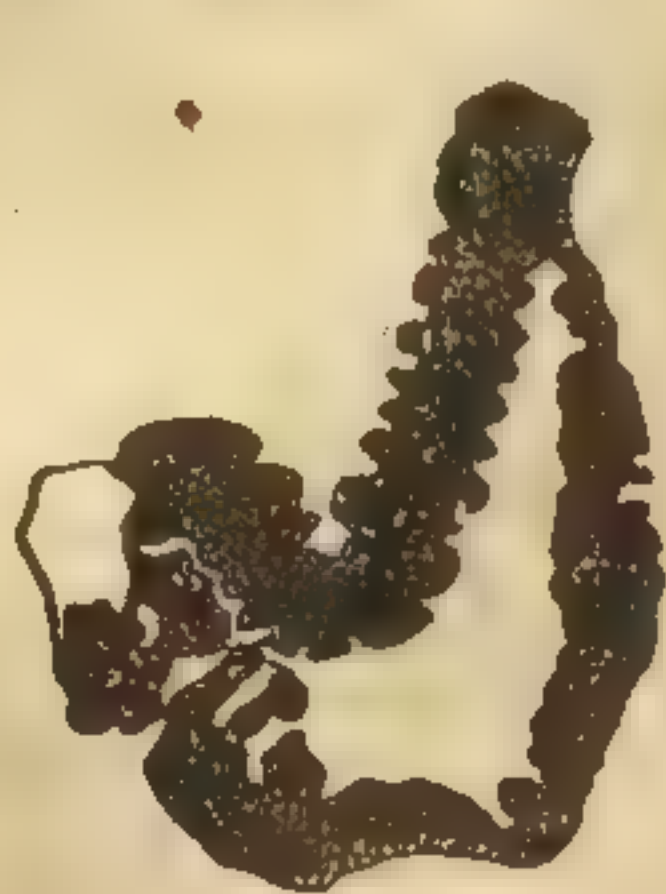


Рис. 19. Норма.

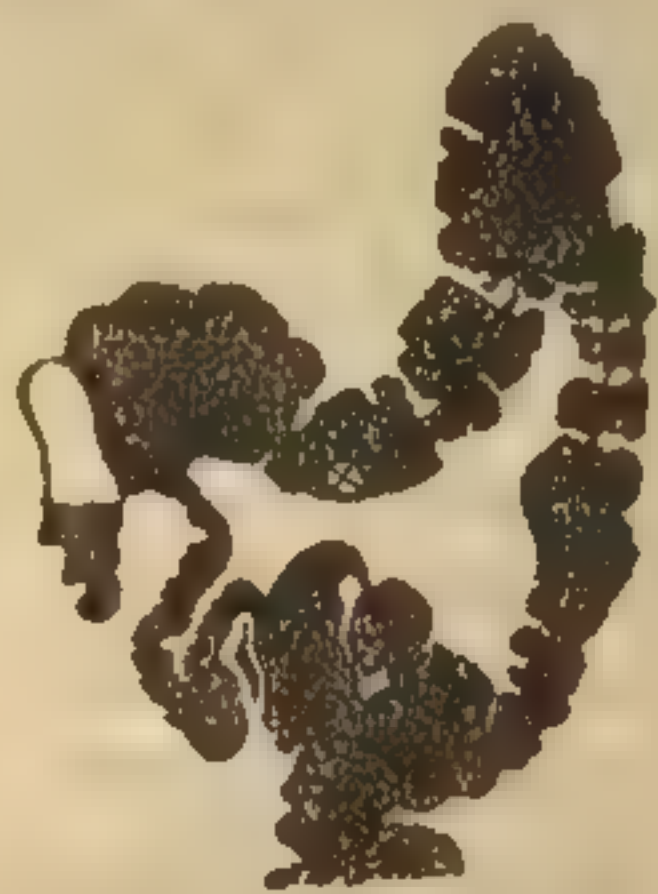


Рис. 20. После воздействия пилокарпином.



Рис. 21. То же.

ностей), управляет автоматической и рефлекторной игрой движений кишечника.² Ее возбуждение никогда не ведет к тонической судороге кишек, как при сильном возбуждении окончаний *n. vagi*, а только к усиленному и ускоренному ритму. Ганглиозные клетки этой системы возбуждаются, между прочим, холином, содержащимся в крови и в самой ткани кишечника.³ Ее неправильное ритмическое воздействие на кишечник усиливается одновременно с повышением тонуса кишечных мышц малыми дозами никотина и стрихнина, а у кошек, иногда у кроликов, также и малыми дозами атропина; у собаки, морской свинки, вероятно и у человека, атропин, наоборот, угнетает и выравнивает эти движения кишечника (рис. 22, 23).⁴

¹ G. K a t s c h, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, 1914, Bd. 21. Подобно атропину, но гораздо слабее, действует на кишечник введенный F r o m h e r z'ем синтропан (Syntropan) — фосфат эстера диэтиламинодиметилпропанола и троповой кислоты: $(C_2H_5)_2 N-CH_2C(CH_3)_2CH_2O_2C(CH_2OH)-CHC_6H_5$ (v. B e r g m a n n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1935, Bd. 177).

² M a g n u s, Pflüg. Arch., 1904, Bd. 102; Y a n a s e, Pflüg. Arch., 1907, Bd. 117 u. 119; A l v a r e z u. M a h o n e y, Amer. Journ. of Physiol., 1922, vol. 59; H. S. G a s s e r, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 27.

³ L e H e u x, Pflüg. Arch., 1918, Bd. 173. Кишка голодающего животного двигается вяло; предположение, что ей недостает холина, опровергнуто: K. A g a i, Pflüg. Arch., 1922, Bd. 195; вероятно отсутствует образование эфиров холина.

⁴ Литературные данные (отчасти противоречивые) см. у R. M a g n u s, Ergebn. d. Physiol., 1903, Bd. 2, u. 1908, Bd. 7; K a t s c h, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.,

Экстракт гипофиза [гипофизин (Hypophysin), Pituitrin, (ср. стр. 481)], введенный внутривенно, очень сильно возбуждает и повышает нормальную перистальтику, не нарушая ее правильности некоординированными спазмами кишок, как это часто случается при пилокарпине.¹ Атропин не



Рис. 22. Норма.

снимает его действия.² На человеке пробовали применять, получая иногда хорошие результаты, инъекцию питуитрина при послеоперационном или перитонитном парезе кишок.³ Упомянутый выше (стр. 285) гормон, осторожно введенный в вену в количестве 20 см³, повидимому также весьма благоприятно действует после брюшных операций.⁴

Все двигательные импульсы ауэрбаховского сплетения и n. vagi вместе, включая мышечный тонус, могут быть

заторможены сильным возбуждением симпатического нерва или его концевых аппаратов. Это достигается малыми дозами никотина, который возбуждает специфические узлы, а временно также и симпатические концевые аппараты ауэрбаховского сплетения.⁵ Еще более действительным средством является адреналин, который после внутривенного или внутримышечного введения дей-



Рис. 24. Норма.

ствует на симпатические тормозные аппараты в кишечной мускулатуре, приводя и ее в расслабленное и покойное состояние (рис. 24, 25). Большие, токсические дозы атропина и никотина снимают тормозящее действие возбуждения (симпатических аппаратов).

Так называемый паралитический ileus после брюш-

ных операций по большей части обусловлен торможением вследствие перераздражения nn. splanchnici. Он всего вернее снимается

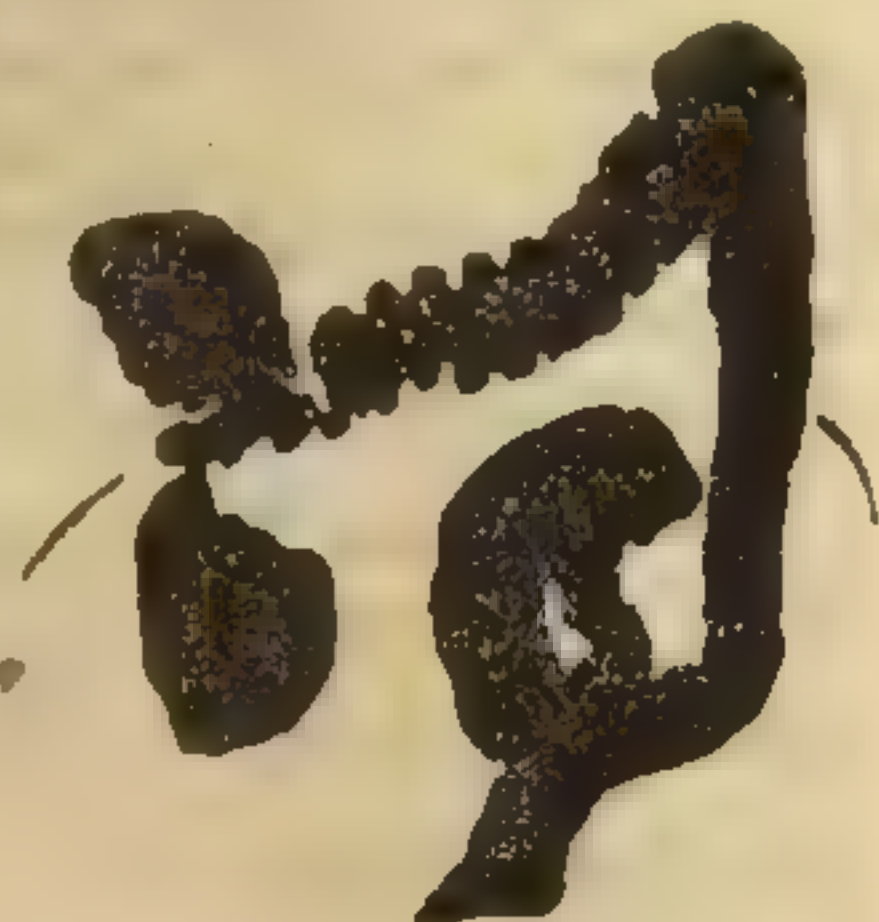


Рис. 23. После воздействия атропином.



Рис. 25. После воздействия супраренином.

1912, Bd. 12; Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 81. О возбуждении кишки стрихнином: Yonkmann, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1929.

¹ G. Katsch, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1913, Bd. 12.

² Cushing, см. выше.

³ Cloetta, D. med. Woch., 1914, Nr. 26, S. 282.

⁴ Uhlig, Med. Kl., 1916, Nr. 22; G. Zülzer, Therapie d. Gegenwart, Nov. 1917, Bd. 19.

⁵ Keuchel, Diss., Dorpat 1868; Hagen, Diss., Strassburg 1890. Возбуждение малыми и паралич большими дозами (20—60 мг на 1 кг веса) никотина на симпатических концевых образованиях у кошки: M. G. Mulinos, Proc. Soc. of. exp. Biol. a. Med., 1927, vol. 25.

центр
анест

Д
кишечн
не тор
миоген
подобн
спазма

Пр
(рис.
Ос

нику:
дает н
через
или ч
дается
подде
пин,
лина,
ацети

Эт
случае
живае
стойки
лина
соотве
■ чем,
n. splan
прояви

То
*
колеба
и на и
Л и х
нуса м
действи
тилхо
1934,
И

Bellac

1
перит
перев
f. exp
клетк
враче
К г а

По о
сказы
Med.

flav.
2
мальд
3
см. о
Physic
4

центральным параличом п. splanchnici, вызываемым люмбальной анестезией.¹

Двигательное возбуждение, вызванное воздействием непосредственно на кишечную мускулатуру, независимо от нервных аппаратов, вообще атропином, не тормозится. Адреналином оно тоже не тормозится или тормозится слабо. Такое миогенное возбуждение, вероятно, вызывают соли бария и, менее сильно — яды, подобные наперстянке.² Встречающийся при отравлении сульфоналом понос со спазмами вероятно вызывается образовавшимся порфирином.³

Приведенные факты могут быть изображены в виде схемы (рис. 26).

Особенно заслуживает внимания отношение атропина к кишечнику: его действие само по себе отчасти двусторонне; он то возбуждает кишечник, например при его атоническом состоянии, действуя через ауэрбаховское сплетение, то успокаивает через то же сплетение или через окончания п. vagi и п. pelvici. Последнее действие наблюдается в том случае, когда первоначальное двигательное возбуждение поддерживается парасимпатическими ядами или гормонами (пилокарпин, холин). Дело в том, что действие пилокарпина, эзерина, ареколина, а также признанных теперь кишечными гормонами холина и ацетилхолина^{4*} снимается уже малыми дозами атропина.

Этим объясняется то противоречие, что атропин действует на кишку в одном случае возбуждающе, в другом успокаивающе. Нормальный автоматизм поддерживается в возбужденном состоянии не только холином, но и другими иногда стойкими к атропину гормонами (гистамин, питуитрин). Там, где влияние холина слабо или отсутствует, атропин не успокаивает, а наоборот, возбуждает соответственно своему непосредственному действию на ауэрбаховское сплетение, в чем, может быть, участвует при больших дозах еще и выключение тормозящего п. splanchnici, но там, где в качестве кишечного гормона действует холин, должно проявиться и антагонистически успокаивающее действие атропина.

То же подтверждают опыты Le H e u x (Pflüg. Arch., 1920, Bd. 179).

* Кроме рассмотренных выше трех видов движений кишечника, имеются еще колебания тонуса кишечника, которые можно наблюдать при известных условиях и на изолированной по M a g n u s у кишечной петле. Исследованием проф. А. А. Л и х а ч е в а совместно с сотрудниками установлено, что такие колебания тонуса могут быть вызваны на изолированной кишке кошки одновременным воздействием ядов-антагонистов: адреналина — с одной стороны, пилокарпина, ацетилхолина (и физостигмина) — с другой (Русский Физиологический журнал СССР, 1934, т. XVII, вып. 3). *

Из сказанного понятно применение препаратов белладонны (0,02—0,05 Extr. Belladonnae pro dosi) или Atrop. sulfuricum, 0,5—2 мг подкожно⁵ (1 мг по ФVII*),

¹ G. A. W a g n e r, Arch. f. Gynäk, 1922, S. 336. При экспериментальном перитоните у кошки паралич желудка и кишек исчезает также после перетяжки перевозбужденных чревных (splanchnici) тормозящих нервов. K. A g a i, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 94. Симпатические тормозящие ганглиозные клетки парализуются апокодеином (Apocodein C₁₈H₁₉NO₂) — получен из кодеина; врачебного применения не имеет. D i x o n, Journ. of Physiol., 1903, vol. 30; K r a y e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 111, литература.

² M a g n u s, Pflüg. Arch., 1905, Bd. 108.

³ R e i t l i n g e r u. K l e e, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 127.

^{4*} Активность ацетилхолина по отношению к кишке чрезвычайно высока. По опытам А р ь е в а, действие ацетилхолина на изолированную кишку кошки сказывается при разведении 1 : 500 000 000 (M. A r i e f f, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 48, H. 1/2, 1925). *

⁵ S c h i c k, Wien. kl. Woch., 1910, Nr. 34.

с одной стороны, при *атонической* вялости кишек, когда эти средства применяют одни или в соединении со слабительными, ■ с другой — при *спастическом* запоре, т. е. длительном ненормально повышенном тоническом сокращении отдельных участков кишки, а именно дистальных отрезков colon¹ ■ sphincter ani internus,² равно как при остром торможении кишек, вызываемом рефлекторно на всем кишечнике вследствие местной судороги кишечных мышц, как это бывает при *ileus*, *intussusceptio*.

Морфин, повидимому, действует также на различные участки кишки. *Закрепляющее действие* опиума зависит от многих причин: одна из них — указанное раньше длительное закрытие желудка, замедляющее переход пищевой кашицы в кишку и тем самым уменьшающее естественное возбуждение кишечной перистальтики.

«Закрепляющее» действие значительно замедляемого опиумом или морфином опорожнения желудка особенно ясно из опытов *Magnus'a*³ с сотрудниками: у кошек понос от молочной пищи или от горькой соли прекращается опиумом или морфином, если желудок еще не опорожнился от своего содержимого. Если морфий впрыснут тогда, когда раствор горьких солей перешел уже в тонкую кишку, то в этом случае морфий не препятствует поносу. Понос, вызванный у кошки перистальтическим возбуждением тонкой кишки (касторовое масло) или толстой (отвар сенны), морфином не прекращается, самое большее — замедляется.

Другими причинами рассматриваемого уменьшения перистальтики являются: торможение желудочной,⁴ панкреатической и кишечной секреции при действии опиума, далее ослабление возбудимости окончаний *p. vagi*, а также чувствительных нервных окончаний в кишечной стенке,⁵ ■ особенности же — регулярно наблюдающееся у кошки, морской свинки и, очень вероятно, у человека, *понижение тонуса* мускулатуры кишечника,⁶ наконец и повышение спинального тонуса *p. splanchnicus'a*, оказывающее тормозное действие.⁷ Рентгенологические наблюдения на животных и человеке⁸ подтвердили эти

¹ Stierlin, Münch. med. Woch., 1911, Nr. 36; Singer u. Holzknecht, D. med. Woch., 1912, Nr. 23; G. Schwarz, Münch. med. Woch., 1912, Nr. 40; ср. G. Boehm, Einfl. d. Vagus, Münch. med. Woch., 1912, Nr. 27; Kl. d. Darmkrankheiten, v. Noorden, Bergmann, München u. Wiesbaden 1921.

² v. Frankl-Hochwart u. Fröhlich, Pflüg. Arch., 1900, Bd. 81, S. 420.

³ Magnus, Pflüg. Arch., 1908, Bd. 122.

⁴ Cohnheim u. Modrakowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1911, Bd. 71, S. 273.

⁵ Jakob, Arch. f. exp. Path. u. Ther., 1891, Bd. 29; Pohl, ibid., 1894, Bd. 34; Spitzer, Virchow's Arch., 1891, Bd. 123. Усиленное возбуждение перистальтики, вызываемое кровью, полученной при задушении, также тормозится морфином, папаверином и наркотином: Leubuscher, D. med. Wochenschr., 1892.

⁶ B. Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 81 (там же литература). * По исследованиям Gantner'a, произведенным на человеке, под влиянием как опиума, так и морфия, тонус кишечника, измеряемый давлением в кишечнике при помощи зонда, введенного в кишку, и соединенного с ним манометра, повышается; перистальтика же ослабляется (Gantner, Arch. f. kl. Med., 1924, Bd. CXLVI, H. 4—5, S. 258—270). *

⁷ Palu. Berggrün, Strickers Arb., 1890; Spitzer, см. раньше; G. Katsch, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1913, Bd. 12; Hayama, Fol. pharmacolog. japon., 1928, vol. VII (морфин тормозит движение кишек через посредство возбуждаемого центральным путем отделения адреналина).

⁸ Mahlo, D. Arch. f. kl. Med., 1913, Bd. 110, S. 562; Zehbe, Ther. Monatsh., 1913; s. G. Gantner, Pflüg. Arch., 1923, Bd. 201; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 103; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1924, Bd. 42.

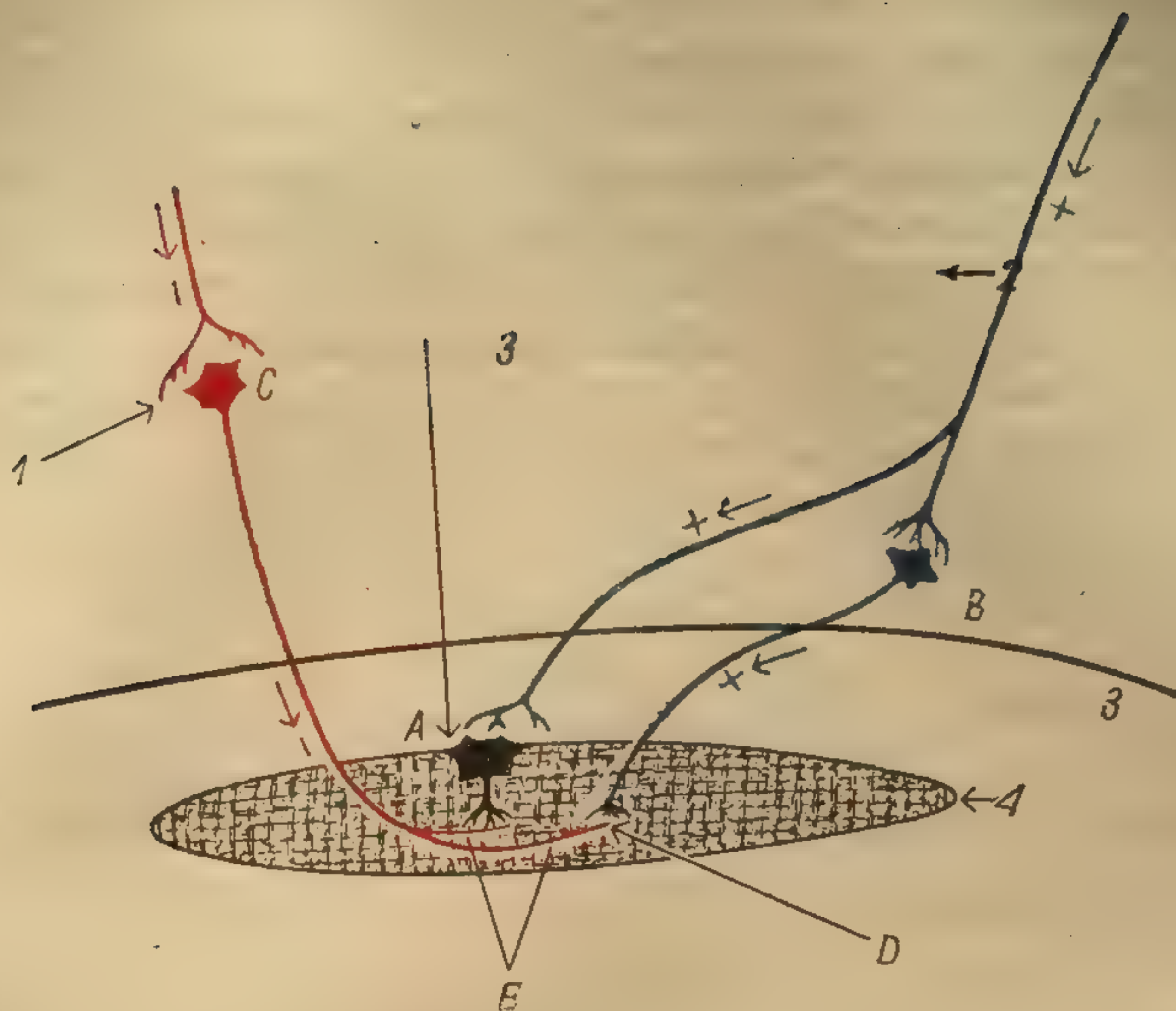


Рис. 26.

Схема иннервации кишечника. Красным обозначены симпатические нервы и ганглии. Синим — парасимпатические нервы и ганглии.

A. Ауэрбаховское сплетение (аутоматия). Холин, стрихнин возбуждают; атропин, в зависимости от условий, угнетает или возбуждает. *B.* Вагальное сплетение на серозной оболочке; *C.* Gangl. coeliacum (симп.). Малые дозы никотина возбуждают, большие дозы никотина и большие дозы атропина парализуют; *D.* Окончания *n. vagi*. Пилокарпин, мускарин, ареколин, ацетилхолин (эзерин) возбуждают; малые дозы атропина угнетают. *E.* Окончания *n. sympathici*. Торможение вызывается адрепалином; оно возбуждается или угнетается никотином.

1) *n. sympathicus*; 2) *n. vagus*; 3) серозная оболочка; 4) мышечная клетка.

наблюдения
дается заме
сящее от дей
ние акта деф
толстой киш
ниям на чело
ileoscoecalis,

Итак, м
успокоить
воспалитель

Это следу
квинты иску
кожного введ
же совершенно
тормозится.²
ные образова
фином, кише
кишечнике.
к атропину;
действующих
ждена опред
группы хол

Успоко
цессов не т
является
энтерите.
почти нез
что к этом
фина с ег
расслабле

На ки
центральной
томии, м
ний и сре
На живо
возбужда
тральной
вялой и
шается.⁴

¹ Sti
ri go, Pfl
² I. H
³ Pal
nus, Pflü
Path. u. F
⁴ Sch
Zeitschr. f
Bd. 151; н
ние тонуса
правило: 1
21. Ср. п
в крови п

1
flav.
2
мальд
3
см. о
Physi

наблюдения в том отношении, что под воздействием опиатов наблюдается замедление передвижения содержимого тонкой кишки, не зависящее от действия опиатов на самый желудок, а также сильное замедление акта дефекации, т. е. соответствующего комбинированного рефлекса толстой кишки и sphincter ani int. Недостоверно, но, судя по наблюдениям на человеке, очень вероятно, что под влиянием морфина sphincter ileocoecalis, подобно pylorus'у, раскрывается труднее, чем в норме.¹

Итак, морфин может при некоторых условиях более или менее успокоить кишечник. К таким «условиям» относится, в особенности, *воспалительное раздражение* кишечника.

Это следует из наблюдения над кишечником кошки, в котором настоящим коллоквины искусственно вызвано воспаление и сильная транссудация. После подкожного введения морфина или, еще лучше, после приема Опи кишечник сейчас же совершенно успокаивается по всей своей длине, и транссудация его сильно тормозится.² Двигательные и секреторные концевые аппараты п. vagi, возбужденные образовавшимися при воспалении «гормонами воспаления», угнетаются морфином, кишечник вполне успокаивается, чего трудно добиться опиумом на здоровом кишечнике. Этот удивительный факт напоминает сходное отношение кишечника к атропину; и здесь «парализующее действие» очень малых, в других случаях не действующих доз проявляется только в том случае, когда перистальтика возбуждена определенными гормонами или раздражающими веществами — средствами группы холина.

Успокоение — важное требование в терапии *воспалительных процессов* не только кишечника, но всех других органов, и поэтому опиум является одним из необходимейших средств при остром перитоните и энтерите. При свинцовой колике, токсическом спазме кишок опиум почти незаменим как лекарственное средство. Само собой понятно, что к этому еще присоединяется общее болеутоляющее действие морфина с его целебными последствиями: успокоением самого больного, расслаблением рефлекторно напряженного брюшного пресса и т. д.

На кишечнике собаки, кошки или кролика, изолированном от центральной нервной системы полностью или частично — путем ваготомии, морфин вызывает усиление правильных «маятниковых» движений и среднего состояния сокращения, т. е. тонуса кишечной трубки.³ На животном с неизоллированным кишечником это периферически возбуждающее действие ослабляется или совсем прекращается *центральным* повышением торможения, так что кишка делается более вялой и спокойной, а частота маятникообразных движений уменьшается.⁴ Но на переживающем кишечнике морской свинки морфин даже

¹ Stierlin u. Schapiro, Münch. med. Woch., 1912, Nr. 50; Schapiro, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 151; s. Elliot, Journ. of Physiol., 1909, Bd. 38.

² I. H. Padtberg, Pflüg. Arch., 1911, Bd. 139.

³ Pal, Wien. med. Presse, 1900, Nr. 45; Zbl. f. Physiol., 10. Mai, 1902; Magnus, Pflüg. Arch., 1908, Bd. 122, S. 233; Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 81; там же литература.

⁴ Schwenker, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr., 1912, Bd. 19; Katsch, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1912, Bd. 12; Schapiro, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 151; на остальном неповрежденной собаке, с фистулой Thiry-Vella, повышение тонуса после подкожного введения морфия 0,1—0,5 мг на 1 кг наблюдали как правило: Plant a. Miller, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1923, April, vol. 21. Ср. прим. 7 на стр. 292; торможение вследствие увеличения адреналина в крови по Наумова.

в большом разведении (1—5 : 50 млн.) уменьшает маятникообразные движения и так сильно понижает тонус, что нельзя вызвать перистальтику.¹ Повидимому сходно с этим реагирует и кишечник человека. Так же, как морфин, действуют *кодеин* и *тебаин*, оба — химически близкие к морфину дериваты фенантрена. Алкалоиды же опия изохинолинового ряда не обладают тонизирующе-возбуждающим действием, в особенности *папаверин*, который скорее вообще понижает тонус гладких мышц.²

Исследования над действием на кишечник сопутствующих морфину алкалоидов опия, в особенности над объединенным действием всех алкалоидов опия, привели к неодинаковым результатам, в зависимости от условий опыта. На неоперированном животном опий действует значительно сильнее закрепляюще, чем соответствующее ему количество морфина, главным образом вследствие содержания в опии *кодеина*, «потенцирующего» действие морфина на кишечник.³ На переживающую кишку морской свинки *кодеин*, как и другие сопутствующие алкалоиды опия, действует очень слабо и не усиливает действия морфия.⁴ У человека данные опыта согласуются с полученными на неоперированном животном.⁵ Для успокоения желудка и кишечника опий или пантопон⁶ больше подходят, чем морфин, так как действуют в относительно меньших количествах.

Подобно папаверину, наркотину и эметину (ср. стр. 267), парализует гладкие мышцы и тем тормозит перистальтику кишечника содержащийся в *Chelidonium majus* алкалоид *хелидонин* (Chelidonin),⁷ а также *узарин* (Uzarin), гликозид, содержащийся в растении вида *Gomphocarpus*, называемом *Uzara*⁸ или *Ithongua*.⁹ Благодаря этому экстракт *Uzara* получил применение для остановки поносов и устранения судорожных тенезмов при дизентерии. Кроме того, подобно папаверину действуют на гладкие мышцы бензиловый эфир бензойной кислоты — *бензилбензоат* и эфир уксусной кислоты — *бензилацетат*; оба оправдали себя при лечении спазмов кишечника.¹⁰ При хронических расстройствах пищеварения,

¹ P. Trendelenburg — см. выше.

² Pal, Wien. Med. Woch., 1913, Nr. 17.

³ O. Hesse u. P. Neukirch, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 151; Makoto Takahashi, Pflüg. Arch., 1914, Bd. 159 (с литературой).

⁴ P. Trendelenburg — см. выше.

⁵ Zehbe, Therap. Monatsh., 1913, Bd. 27 и др.

⁶ Ср. стр. 89 и след. Сходные препараты — домопон (Domopon), павон (Pavon) и др. По J. la Barre тонус кишечной мускулатуры увеличивается от морфина, кодеина, тебаина, нарцеина, уменьшается от наркотина, криптопина (Cryptopin), ксанталина (Xanthalin), а также пантопона, опона (Opon), наркофина; Arch. intern. de Pharm., 1924, vol. 29.

⁷ Hanzlick, Zbl. f. Physiol., 1914, и Journ. of Pharm. a. Ther., 1915, vol. 7.

⁸ Wasicky, Ber. d. D. pharm. Ges., 1916, Bd. 26; Hennig, Kofler, Arch. d. Pharm., 1917, vol. 255, p. 382 и 550; O. Gessner, Fortschr. d. Ther., 1931, Nr. 15.

⁹ Picku Wasicky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1916, Bd. 80; Hirz, Münch. med. Woch., 1913, Nr. 40: торможение движений кишечника *Uzara* зависит от раздражения окончаний sympathicus a; Gessner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 148. Raymond-Hamet, Bull. Ac. med., 1927, vol. 98.

¹⁰ D. Macht, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1918, Bd. 11: применение внутрь в 20% растворе. О значении, приписываемом бензильной группе: H. Kreitmair, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 164.

коликах и поносах своеобразное целебное и успокаивающее действие приписывается также и чесноку, *Allium sativum*; его лучше принимать в виде таблеток аллизатина, в которых запах чеснока уничтожен прибавкой угля.¹

Слабительные. Под названием слабительных понимают средства, ускоряющие или вызывающие передвижение кишечного содержимого и опорожнение кишок. Акт опорожнения разрешается в *rectum*, перистальтика которого наступает одновременно с открытием внутреннего *sphincter'a ani* и рефлекторно вызывает перистальтику *colon*. Собственно говоря, неизвестно, какие причины нормально вызывают начальный рефлекс дефекации, но вероятно определенная степень наполнения, а также консистенция содержимого являются достаточными раздражителями. Однако потребность в стуле может наступать также и при пустой прямой кишке (тенезмы) и, наоборот, иногда долго отсутствовать несмотря на обильное или даже чрезмерное наполнение ее твердым калом.

Стул может быть вызван искусственно сильным местным возбуждением *rectum* путем механического растяжения достаточно большим и быстро введенным количеством жидкости или химическим путем. Для первой цели пользуются водными клистирами, причем более низкая температура жидкости усиливает действие, для второй — раздражающими веществами, как, например, мыльными растворами или мыльными свечами, 2—5% клизмами из соленой воды или, всего проще, несколькими кубическими сантиметрами чистого глицерина, раздражающего нервы слизистой, как и соли, вследствие своей способности отнимать воду.² Если каловые массы в *colon* и *rectum* очень тверды, сухи и объемисты, то перистальтическая работа кишечника остается без эффекта, и нужно сначала размягчить и сделать скользкими каловые массы. Это лучше всего достигается постепенным вливанием через глубоко, т. е. далеко введенную в *colon* резиновую трубку при возможно низком давлении подогретого до температуры тела 0,9% раствора поваренной соли с прибавлением к нему небольшого количества соды или таким же вливанием оливкового масла, а также мази подобных, но жидких при температуре тела парафиновых смесей.³ В таком случае жидкость может задерживаться часами и размягчать каловые массы. С хорошим результатом давали внутрь чистый, не обладающий запахом *Paraffinum liquidum* для размягчения содержимого кишок при хроническом запоре (натошак, 1—2 столовые ложки).⁴

Самой слизистой кишечника болевые ощущения не передаются, но они могут быть вызваны с брюшины, когда она сильно растягивается или же химически раздражается продуктами воспаления. Бурная перистальтика переполненного твердыми массами и вследствие этого напряженного *colon* и *rectum* вызывает боль — колики. В тонких кишках, где содержимое, как правило, жидкое или имеет кон-

¹ Клинически: E. Roos; фармакологически: P. Noether, Münch. med. Woch., 1925, Nr. 39.

² Глицерин — действующее начало в «Oidtmann-Purgativ».

³ Lipowski u. Rhode, Med. Kl., 1909, Nr. 48.

⁴ Парафиновое масло является не только действительной смазкой; оно также усиливает перистальтику желудка и кишок и, по A. Lánosz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 112, в небольших количествах всасывается.

систенцию жидкой кашицы, болезненное напряжение не легко вызывается даже при сильных сокращениях кишечной мускулатуры, а лишь ощущается и слышно урчание, т. е. обратное, происходящее толчками, передвижение газов.

Слабительные действуют или непосредственно, возбуждая и ускоряя перистальтику кишечника, или они делают содержимое кишечника жидким и объемистым путем ограничения нормального всасывания или повышения секреции кишечника за пределы всасывания и тем косвенно усиливают перистальтику.

В смысле конечного результата эти факторы трудно отделить друг от друга: при ненормально повышенной перистальтике кишечник не успевает сгустить свое содержимое всасыванием жидкости и, наоборот, ненормальное накопление жидкости в кишечнике рефлекторно вызывает усиленную перистальтику.

Количество жидкости, которое изливается за сутки в кишечник под влиянием введенной пищи и обычно почти полностью обратно всасывается, составляет несколько литров.

B i d d e r и S c h m i d t считают, что у взрослого человека это количество составляет около 9 л и именно: слюна — 1,5 кг, желудочный сок — 6 кг, желчь — 1,5 кг, поджелудочный 0,2 кг, кишечный — 0,2 кг, всего — 9,4 кг. Вероятно при этом подсчете принято слишком высокое количество желудочного сока. По другим наблюдениям, человек в сутки выделяет: слюны 700—1000 г и больше, ¹ желчи — 600—900 г, ² панкреатического сока 600—800 г, ³ желудочного сока 1000—2000 г, ⁴ т. е. всего 3—4½ кг.

Понятно поэтому, что довольно небольшого торможения всасывания, чтобы достаточное количество жидких масс дошло до rectum и вызвало мягкий или диарейный стул. Если же всасывание полностью прекращено, как, например, при заболевании холерой, то результатом являются повторяющиеся с небольшими промежутками поносы с громадной потерей воды и сильным сгущением крови, ⁵ а выводимые

¹ T u c z e k, Zeitschr. f. Biologie, 1876, Bd. 12; S o m m e r f e l d, Dubois' Arch., Suppl., 1905, получил при жевании смешанной пищи в 40 минут 300 г слюны у десятилетней девочки с фистулой пищевода и гастростомией. Тот же ребенок после такого мнимого кормления дал 100—150 г чистого желудочного сока; U m b e r (Berl. kl. Woch., 1905, Nr. 42) получил у гастростомированного мужчины при мнимом кормлении мясом в первый час около 75 см³ чистого желудочного сока. Количество, сецернируемое при настоящем, длящемся часами желудочном пищеварении, конечно, значительно больше; по опытам П а в л о в а (Работа пищеварительных желез, Висбаден 1898, стр. 106) — по крайней мере втрое, так что суточное количество при трех-четыреждыкратном приеме пищи, наверное, нужно считать в 1000—2000 см³.

² R a n k e, 1871, W i t t i c h, 1872, по Hoppe-Seylers Handbuch, S. 286; ср. также B r u n a c c i u. N o f e r i, Arch. di physiol., 1920, vol. 18.

³ P f a f f, Journ. of the Boston Soc. of med., 1877, vol. 2, Nr. 2; L u c k - h a r d t, St a n g l a. K o c h, Amer. Journ. of Physiol., 1923, vol. 63.

⁴ G l ä s s n e r, Zeitschr. f. physiol. Chemie., 1904, Bd. 40; ср. также R o s e m a n n, Pflüg. Arch., 1907, Bd. 118. С помощью постоянного зонда натошак в течение двух часов получил 80—90 см³; S i m i c i e t V o i c u l e s c o, Soc. méd. d'hôp., Bucarest, Nov. 1922.

⁵ Ср. C. S c h m i d t, Die epid. Cholera (Эпидемическая холера), Leipzig u. Mitau 1880, S. 72. По B u c h h e i m и S t a d e l m a n n в отсутствии желчи недействительны гамбоджиева кислота, подофиллин, конвольвулин, ялапа и скамоний. По V a l e r i — ревень, сенна и каломель так же активны в отсутствии

массы испражнений по своему химическому составу точно отвечают нормальному кишечному соку (*succus entericus*, стр. 298).

Вещество, пригодное в качестве слабительного, не должно заметно действовать на слизистую желудка, а должно становиться деятельным лишь в кишечнике, т. е. под влиянием особых, только в кишечнике имеющих условия превращаться в вещество, возбуждающее перистальтику или секрецию. В зависимости от того, имеются ли такие условия для данного вещества в *тонкой* или только в *толстой* кишке, и возбуждающее, т. е. слабительное действие начнется в тонкой или только в толстой кишке. В *тонкой кишке* имеют значение, кроме щелочного кишечного секрета, желчь и панкреатический фермент, расщепляющий жир, а в *colon* — вызываемые гнилостными бактериями химические превращения, именно — процессы восстановления. При недостатке желчи в кишке (желтуха!) слабительные масла и смолы, а также средства, принадлежащие к группе антрахинона, недействительны.

В тонкой кишке процессы гниения нормально не имеют места. Они начинаются за илеоцекальным клапаном, что, между прочим, видно из наличия сероводорода в толстой кишке и отсутствия его в тонкой.

Ввиду того, что слабительное действие целиком направлено на поверхность слизистой кишечника, успех средства зависит от его распространения по поверхности кишки. Отсюда вывод: средства должны или трудно всасываться или вовсе не всасываться, и одни из них пройти, по меньшей мере, большую часть тонкой кишки, а другие — дальше вниз — до *colon*.

С этой точки зрения слабительные распадаются на следующие главные группы.¹

1) Средства с *действием, мешающим всасыванию и усиливающим секрецию* (осмотически действующие вещества, трудно всасываемые соли, сахар, отчасти каломель). Действие наступает в зависимости от ряда условий, примененной концентрации и т. д. через 1—20 часов с урчанием, без значительных колик.

2) Средства с *преимущественно двигательным воздействием на тонкую кишку* [масла, колоцинтин (*colocynthin*), смолистые кислоты, каломель]. Действуют через 2—6 часов с урчанием в животе, но обычно без болезненных колик.

3) Средства с *преимущественно двигательным действием на толстую кишку* (сера, производные антрацена, фенолфталеин, желчные кислоты). Действие наступает приблизительно через 10—15 часов, без урчания, с коликоподобными болями.

желчи, как и в ее присутствии (По Soliman, Manual of Pharmac., 3d. ed., 2201). * Точно так же и касторовое масло, повидимому, действует в отсутствии желчи. *

¹ Ср. об этом Meyer-Betz и Gebhardt, Рентгеновские исследования над влиянием слабительных средств и т. д. Münch. med. Woch., 1912, Nr. 33 и. 34; о фармакологической оценке слабительных средств на мышах ср. Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 105, и Loewe и Faure, ibid., Bd. 107.

1. Средства препятствующие всасыванию

Группа солевых слабительных. Как уже указывалось, растворы трудно диффундирующих кристаллоидов, вообще, трудно всасываются,¹ и так как они соответственно их «способности притягивать воду» удерживают воду, в которой растворены, и стремятся увеличить ее количество, они *препятствуют также всасыванию* как той жидкости, вместе с которой они введены, так и той, которую они встретили в виде секрета в тонкой кишке и тоже захватили. Таким образом происходит накопление в кишечнике большого количества жидкости, которая доходит до colon и rectum и вызывает понос. Это действие поддерживается и повышается еще усилением кишечной секреции в результате рефлекторного возбуждения желез концентрированным раствором соли. По этому типу действуют прежде всего сульфаты — глауберова соль Na_2SO_4 и горькая соль MgSO_4 .

Такое понимание действия основано на экспериментах Buchheim'a с сотрудниками, а особенно на данных Matthew H a y.² Оно, между прочим, доказывается еще тем, что выводимые после приема солевых слабительных массы жидкости характеризуются как нормальный кишечный сок, с которым они сходны как по своим ферментативным свойствам,³ так и по химическому составу, отличающему их от воспалительных транссудатов и экссудатов, равно как от жидкости, выделившейся просто «осмотически»-диффузией из тканей. Эти жидкие массы (выводимые после солевых слабительных) во всех отношениях близко совпадают с нормальным, полученным из кишечных фистул succus entericus. Они содержат в процентах:

	Сыворотка крови человека	Острый воспалительный транссудат	Экссудат при хроническом перитоните	Экссудат плевры	Нормальный кишечный сок		Диарейный стул по Hay ⁴	Холерный стул по C. Schmid	
					Mo-reau	Smith		I	II
Плотных веществ	9,2	8,1	3,0	3,4	1,3	1,1	1,6	1,2	1,5
Органических . .	7,6	7,2	2,2	2,6	0,4	0,5	0,8	0,3	0,7
Неорганических .	1,6	0,9	0,8	0,8	0,9	0,6	0,8	0,9	0,8

Другие авторы⁵ считали, что солевые слабительные, действуя через кровь, приводят в возбуждение заложенные в кишечной стенке

¹ H ö b e r, Pflüg. Arch., 1898, Bd. 70, S. 624, u. 1899, Bd. 74, S. 246; сводка в Physik. Chemie in d. Physiologie d. Resorption etc.; K o r á n y i - R i c h t e r, Handbuch d. physik. Chemie u. Medizin, 1907, S. 294 ff.

² H a y, Journ. of Anat. a. Physiol., 1884, vol. 16 a. 17; ibid. Literature.

³ Если даже они, как и следует ожидать, беднее ферментами; U r y, Arch. d. Verdauungskr., 1909.

⁴ За вычетом введенной соли; H a y — см. выше.

⁵ M c C a l l u m, Amer. Journ. of Physiol., 1903, vol. 10, a. Univ. of Calif. Publ., 1903, vol. 1; 1906, vol. 3; F r. W. B a n c r o f t, Journ. of biol. Chem., 1907, vol. III.

мышцы и железы и таким образом вызывают понос. Но в противоположность этому мнению, установлено с полной достоверностью,¹ что внутривенное или подкожное введение слабительных солей не вызывает поноса, а наоборот, при пользовании концентрированными растворами — даже длительный запор, причем эти соли отнимают воду у тканей и крови и большую часть ее выводят через почки.

Если, однако, концентрированный раствор солей ввести под кожу живота, то он, как и другие раздражающие вещества, оказывая более или менее сильное раздражение, рефлекторно вызывает в кишках, иннервируемых тем же сегментом спинного мозга, гиперемию и возбуждение, и таким образом может быть вызван понос.² Понятно, что с других мест кожи этот рефлекс получить нельзя. Многочисленные опыты на животных,³ а также рентгенологические наблюдения на человеке,⁴ подтверждают мнение В и с h h e i m'a. Но все же данные рентгенологического исследования и анализы кала⁵ показывают, что иногда после питья всего лишь $\frac{1}{4}$ л $1\frac{1}{2}\%$ раствора горькой соли colon опорожняется уже через полчаса, и в водянистом стуле в это время содержится только очень малое количество сульфатов. Такое действие объясняют рефлекторным или резорптивно вызванным возбуждением colon, но можно допустить при таких повторных опытах на одних и тех же пациентах и возможность выработки у них «условного рефлекса» (бессознательная дрессировка).

Впрочем, когда речь идет о косвенном влиянии слабительных солей, можно принять и обосновать воззрение о специфически химическом их действии. Как указывалось (стр. 271 прим. 2) уже W a l l a c e и C u s h n y принимали за один из причинных моментов действия солевых слабительных способность их осаждать кальций, и, действительно, кишечная стенка лишается кальция, осаждаемого анионами (в том числе и анионом, образующимся из касторового масла),⁶ а это повышает эффект двигательного и секреторного возбуждения.⁷

Для действия растворов солей в кишечнике большое значение имеет их концентрация: если она высока (при глауберовой соли соответственно 10—25%), то раствор соли связывает большие количества постепенно сецернируемых пищеварительных соков. Это длится до тех пор, пока концентрация соли не упадет приблизительно до 3%. Тогда «способность связывать» воду исчерпана, или, что в данном случае имеет почти то же самое значение, снято «торможение всасывания»; часть разведенного раствора, всосавшись, попадает в кровяное русло, значительно же большая часть выводится из кишки поносом.

¹ Frankl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1907, Bd. 57; Auer, Amer. Journ. of Physiol., 1906, vol. 17; Journ. of biol. chem., 1908, vol. 4.

² Hay, S. 188 ff.

³ Padtberg, Pflüg. Arch., 1909, Bd. 129, S. 476; de Heer, Arch. intern. d. Pharmacodyn. et de Ther., 1911, vol. 21, p. 321; T. Solmann et Rademaekers, Arch. intern. d. Pharmacodyn. et de Ther., 1925, vol. 31.

⁴ Meyer-Betz u. Gebhardt, Münch. med. Woch., 1912.

⁵ Herz, Cook u. Schlesinger, Guys Hosp. Res., 1909, vol. 63; Hirschscorp., Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1923/24.

⁶ Кальций отчасти извлекается отчасти осаждается в тканях в нерастворимой форме. U. W. Bancroft (см. выше) тоже ссылается на действие анионов. Каломель тоже вызывает потерю кальция кишечной стенкой. Chiari, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 63, S. 434.

⁷ J. Loeb, Amer. Journ. of Physiol., 1901, vol. 5, p. 362; Pflüg. Arch., 1902, Bd. 91, S. 248; Chiari u. Fröhlich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 64, S. 214.

Так как разведение *солевого раствора*, т. е. увеличение объема жидкости в кишке, происходит только за счет постепенной секреции кишечного сока, то проходит обычно несколько часов, например у собаки после введения сухой соли — 25 часов, у человека после приема 20% раствора — 16 часов, — пока количество жидкости станет достаточно велико, чтобы вызвать диарейный стул. Кроме того, при этих условиях результат может получиться только в том случае, если кишечник в состоянии образовать достаточно секрета, а это в свою очередь зависит от *богатства крови и тканей водой*. Если животное не получало воды 1—2 дня, а питалось только сухой пищей, то кишечная секреция так мала, что введенный в пищеварительный тракт раствор глауберовой соли не оказывает слабительного действия.

Если, наоборот, дать разведенный (5% или слабее) солевой раствор, то он не удерживает секрета кишек, следовательно не увели-

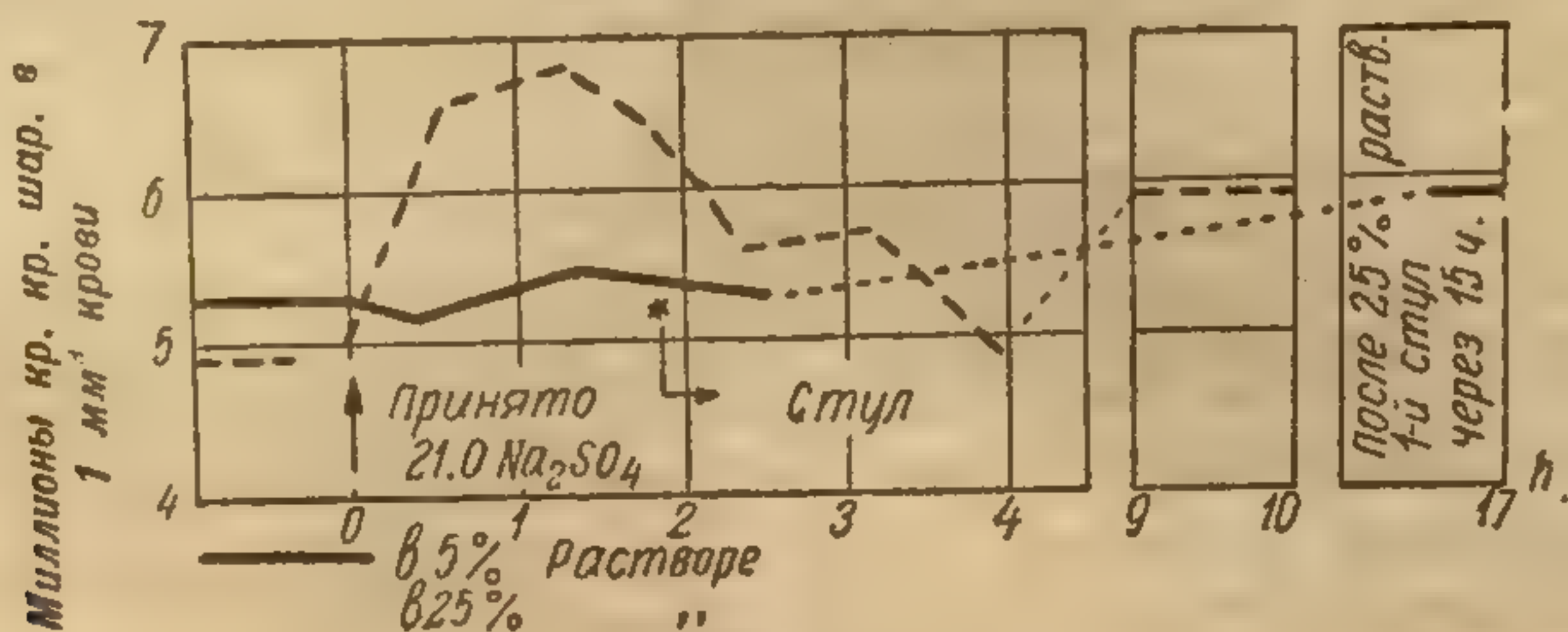


Рис. 27.

чивает его объема, и даже часть слабого раствора соли теряется вследствие всасывания. Если введенное количество жидкости само по себе достаточно велико, то невсосавшаяся часть без задержки достигает colon и вызывает диарею. Поэтому такое действие может наступить быстро, в 1—2 часа, и независимо от содержания воды в крови и тканях.

Следовательно, результат в обоих случаях совершенно различен: после введения слабительной дозы соли (например 20 г глауберовой соли) в концентрированном растворе понос наступает через 10—12 часов, с отнятием воды от организма. После приема той же дозы глауберовой соли в разведенном растворе (например 5%), т. е. в большом объеме, понос наступает через 1—2 часа и без изменения содержания воды в организме. И то и другое легко проверить по процентному содержанию красных шариков в крови, как показывают кривые H a y (рис. 27).

В обоих случаях можно наблюдать еще вторичное, очень поздно наступающее небольшое сгущение крови, зависящее от действия части соли, уже всосавшейся и циркулирующей в крови или задержанной в тканях, которая при выделении через почки захватывает с собой растворяющую воду, отнимая последнюю у крови.

Отсюда слизистую слабительных, например в случаях, рот, только магний, ¹ Magnesia

Из исследования потеря углекислоты трализуется низм борет как NH₃ — некоторое количества слабительных чаются в

Так в зависимости масс, ус всасыва сится к к этому не всас пищи не вается к ральных

Нак вания к от прод симпто из киш Удален достиг добить циркую годен действ

¹ С кой сол хлорис воспа

² С кислот Действ

Zusam ских

Отсюда вытекает указание, что если для лечебного действия на слизистую кишки нужно в течение значительного времени давать слабительные соли, то следует применять их в разведенных растворах, например в виде естественных слабительных минеральных вод. В тех же случаях, где нужно обезвоживание (при водянке), действуют, наоборот, только концентрированные растворы, лучше всего сернокислый магний,¹ растворяющийся в равном по весу количестве воды, или *Magnesia usta in substantia*.

Из исследований Н а у вытекает еще тот факт, что с действием сульфатов связана потеря телом щелочей. Часть сернокислой соли разлагается в кишечнике углекислотой, серная кислота всасывается в соответствующем количестве, нейтрализуется щелочами тела и выводится мочой. В известных пределах организм борется с потерей оснований (бикарбонатов) образованием аммиака (так как NH_3 — тоже основание *). Поэтому потеря твердых щелочей могла бы иметь некоторое значение лишь при длительном ежедневном приеме значительного количества сульфата.² В практике же, при длительных курсах лечения солевыми слабительными, почти всегда применяются смеси их с карбонатами, как они встречаются в природных водах Карлсбада, Мариенбада и т. д.

Так как в тонкой кишке имеется, кроме пищеварительных соков, в зависимости от случая, большее или меньшее количество пищевых масс, ускоренное выведение содержимого кишечника и нарушение всасывания препятствует использованию пищи. Это особенно относится к использованию жиров. При употреблении же горькой соли к этому присоединяется еще образование нерастворимых и потому не всасывающихся магниезиальных мыл. Хотя ухудшение усвоения пищи незначительно, но оно все же принимается в расчет и учитывается как благоприятный момент при лечении ожирения водами минеральных источников (Мариенбад, Киссинген и т. п.).

Наконец среди результатов интенсивного опорожнения и промывания кишек слабительными нужно учитывать и очищение кишечника от продуктов разложения и бактерий. Вероятно многие болезненные симптомы вызываются токсическими веществами, всасывающимися из кишечного содержимого (так называемая «аутоинтоксикация»)³. Удаление имеющихся в кишечнике патогенных микробов лучше всего достигается повторным послаблением, в то время как все попытки добиться дезинфекции или даже стерилизации кишечника дезинфицирующими средствами оказывались неудачными.⁴ Более всего пригоден для этого, не считая угля, повидимому, каломель, слабительное действие которого начинается уже в тонкой кишке и простирается

¹ Ср. Н а у, The Lancet, 21 Apr. 1883. Концентрированные растворы горькой соли переносятся без повреждения кишечника; однако обильное прибавление хлористого натрия превращает этот раствор в предство, вызывающее жестокое воспаление. К i o n k a, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1914, Bd. 17.

² Ср. d e J a g e r, О влиянии магниезиальных солей и сульфатов натрия на кислотность мочи (Bioch. Zeitschr., 1912, Bd. 38, S. 294); далее E. S t r a n s k y, Действие карлсбадской воды на состав анионов (Bioch. Zeitschr., 1921, Bd. 122).

³ Именно — психозы и невриты: ср., между прочим, H a l l e r v o r d e n, Zusammenhang chemischer u. nervöser Vorgänge (Взаимная зависимость химических и нервных процессов), Stuber, Würzburg 1896.

⁴ S t e r n, Zeitschr. f. Hygiene, 1892, Bd. 12.

на всю длину кишечника; кроме того каломель сам по себе бактерициден.

Возможно, что очищение кишечника является существенным фактором при лечении карлсбадской водой или другими источниками такого же рода не только хронических кишечных поносов, но и болезней печени. Надо при этом принять во внимание, что важное значение имеют и развивающееся под влиянием слабительной соли усиленное кровоснабжение сосудов области кишечника и *воротной вены*, а также местное «солевое действие» части соли, всасывающейся из смеси глауберовой соли и соды в кровяные и лимфатические пути печени. Менее ясно действие слабительных солей при *сахарном диабете*.^{1*}

Усиленное кровоснабжение всей брюшной области неизбежно ведет к соответственно уменьшенному кровоснабжению других органов, например легких, головы и т. д. Это действие называют «отвлечением на кишечник» и часто им пользуются при гиперемии мозга или органов грудной полости как целебным симптоматически полезным фактором.

Практически применяются следующие средства этой группы.

Сульфаты щелочей, особенно глауберова соль (*Natrium sulfuricum*), $\text{Na}_2\text{SO}_4 + 10\text{H}_2\text{O}$ или $+ 1\text{H}_2\text{O}$, содержащая, смотря по количеству кристаллизационной воды, 44 или 88% Na_2SO_4 , и горькая соль (*Magnesium sulfuricum*) $\text{MgSO}_4 + 7\text{H}_2\text{O}$ (около 50% MgSO_4). Глауберова соль и горькая соль действуют послабляюще в дозах 15,0—30,0 на прием или дробно, с короткими промежутками.

Все сульфаты, при длительном пребывании в толстой кишке, образуют, вследствие процессов восстановления, сероводород, что иногда вызывает неприятное урчание и вздутие кишек.

Так как серная кислота образует нерастворимые соли с барием и свинцом, сульфаты могут служить *противоядием при отравлении этими металлами*. Многие ядовитые вещества, особенно фенолы, соединяясь в организме с серной кислотой, переходят в неядовитые (малоядовитые) соединения. Поэтому думали, что введение сульфатов при отравлении карболовой кислотой может способствовать обезвреживанию ее или даже обусловить последнее. Наблюдение и эксперимент не подтвердили этого предположения.²

Карболовая кислота соединяется в организме не прямо с сульфатами, а с органическими соединениями серы, которые затем, подвергаясь окислению, переходят в сернокислые соединения.

Глауберова соль является существенной составной частью минеральных вод Мариенбада, Карлсбада и Тараспа, а горькая соль — главной составной частью многочисленных горьких вод (Фридрихсхалл, Мергентхейм, Апента, Гунияди Янос и т. д. (*Friedrichshall, Mergentheim, Apenta, Hunyadi, János*)).³

^{1*} Можно думать, что и в этом случае имеет значение понижение содержания кальция в печени под влиянием слабительных вод, приводящее к ослаблению действия адреналина, который усиливает переход гликогена в сахар, т. е. действует противоположно инсулину. Кроме того, в карлсбадской воде, которая особенно часто применяется при диабете, имеется значительное содержание двууглекислой соды, введение которой обычно рассматривается как средство, способствующее окислительным процессам, следовательно и сгоранию сахара.*

² Tauber, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1895, Bd. 36, S. 197.

³ Состав минеральных вод см.: D. Bäderbuch, Leipzig 1907; Osterr. Bäder-

*Среди горько-соляных источников в СССР наиболее известны Баталинский источник в 65 км от Пятигорска и в 65 км от колонии Иноземцево (Каррас).

Вода содержит сухого остатка 21,3 г, почти равное количество сернокислого натрия и сернокислой магнезии (8,46 г) и заметное количество хлористого натрия — 2,0 г. Вода может быть отнесена к умеренно действующим слабительным водам. Переносится без вреда и при более или менее продолжительном пользовании. По содержанию глауберовой соли и по действию на организм аналогична карлсбадским источникам. *¹

Искусственная карлсбадская соль (*sal Carolinum factitium*) представляет собой солевую смесь, состав которой приблизительно соответствует минеральному остатку карлсбадского источника *Mühlbrunnen* и содержит приблизительно 44% $\text{Na}_2\text{SO}_4 + \text{H}_2\text{O}$.

Гораздо лучше применять отдельно приготовленную (в двух таблетках) соответствующую смесь *кислого сернокислого натрия с карбонатом* и остальными составными частями *Mühlbrunnen*'а: растворенные (обычно) в ключевой воде, эти таблетки образуют, при смешении, содержащий CO_2 раствор, одинаковый с водой природного источника.²

Сернокислый магний в кишечнике частично разлагается карбонатами кишечного сока с образованием двууглекислого магния, обладающего таким же «притягивающим воду» и слабительным действием. Серная кислота при этом в большей своей части выводится мочой, временно повышая ее кислотность.

Почти нерастворимая в воде *жженая магнезия*, *Magnesia usta* (MgO), также превращается в кишечнике в слабительно действующий бикарбонат. Благодаря отсутствию неприятного вкуса и безвредности этот препарат можно свободно назначать даже очень чувствительным пациентам, маленьким детям и т. д. Он может быть также целесообразно использован и для того, чтобы при *отравлениях кислотами* связывать их в желудке и кишечнике, а при отравлениях *солями металлов* осаждать металл из их растворимых и частично всасывающихся соединений и таким образом хотя бы на время делать их безвредными.

С мышьяковистой кислотой магнезия образует очень трудно растворимую соль и поэтому, обычно вместе с гидратом окиси железа, применяется в виде *antidotum Arsenici* (мышьяковое противоядие). Однако из опытов на животных, получавших смертельные дозы мышьяка, выяснилась бесполезность этого противоядия.³

Если магнезиальные соли поступают в кровь, они действуют очень ядовито. При внутривенном введении достаточно уже однократного введения нескольких дециграммов большому животному, чтобы парализовать дыхательный центр. Если

buch K. Diem'a, Wien 1922; Handbuch d. Balneologie, Dietrich u. Kammer, Leipzig 1916.

¹ * Курорты СССР. Справочник, составил М. И. Ганштак, Л. Г. Гольдфейль, С. И. Иорш и А. А. Эттингер, под ред. М. И. Ганштак, 1936. О курортах Железноводска см. т. II, стр. 169. *

² O. Warburg u. F. Ueber, Kl. Woch., 1926, Nr. 16 (таблетки выпускаются Schering om).

³ Cp. de Busscher, Arch. intern. de Pharmacodyn., 1902, vol. 10, p. 414.

отравление вызывается постепенно, как при подкожном применении, то еще до паралича дыхания наступает полный наркоз центральной нервной системы, который (после 0,8—0,9 г $MgCl_2$ на 1 кг животного) длится несколько часов и затем проходит при постепенном выведении соли. Внутривенное введение солей кальция почти моментально снимает магниальный наркоз.¹ Низшие животные наркотизируются и парализуются солями магния без предшествующего возбуждения, что хорошо известно зоологам, которые пользуются этими солями для фиксации животных организмов в естественном, не судорожном положении.² Длительное обильное кормление $MgCl_2$ (4% в пище) вызывает у крыс тяжелое расстройство кишечника с громадным растяжением слепой кишки. Животные плохо растут, хотя усвоение кальция не страдает.³

Далее, сюда же относится *фосфорнокислый натрий* (Natrium phosphoricum), $Na_2HPO_4 + 12H_2O$, содержащий около 40% соли, который дают по 20,0—40,0; трудно растворимый кислый виннокаменно-кислый калий (Kalium bitartaricum) — $KHC_4H_4O_6$; кремортартар (Tartarus depuratus), назначаемый в дозах по 5,0—10,0 и легко растворимая в воде сегнетова соль Kalium natriotartaricum [$KNaC_4H_4O_6 + H_2O$], которую назначают по 15,0—30,0 per se или в виде Pulvis aërophorus laxans; далее *лимоннокислые щелочи* и богатые органическими кислотами *фруктовые муссы* (Pulpa tamarindorum) по 15,0—30,0, обычно как составная часть медицинских кашек (например Electuarium e Senna) и, наконец, маннит.

Содержание воды в кишечном содержимом тем самым его объем может быть увеличен не только осмотическим притяжением воды,^{4*} но и *набуханием* содержимого кишки; в результате усиливается перистальтическое опорожнение. При хронической вялости кишек для этой цели пользуются сильно набухающими веществами, как *агар-агар* (главная составная часть «регулина» — Regulin) или богатые слизью семена обыкновенного льна — *Linum usitatissimum* (Sem. Lini 20—50 г) и Plantago psyllium (Sem. Psyllii 10—30 г)⁵ или состоящий из отрубей и бассорина (Bassorin — составная часть слизи траганта) препарат нормакоспекциал⁶ (Normacol-Special).

II. Средства, возбуждающие тонкую кишку. Каломель, однохлористая ртуть $Hg-Cl$ (Hydrargyrum chloratum mite), нерастворимый в воде, безвкусный белый мелкокристаллический порошок. Быстрым

¹ Meltzer u. Auer, Amer. Journ. of Physiol., 1908, vol. 21, p. 400; уже в 1884 г. замечено Hay, см. выше. Из прямой кишки $MgCl_2$ тоже при некоторых обстоятельствах всасывается в большой круг кровообращения достаточно быстро для того, чтобы оглушить.

² Lee u. P. Mayer, Mikroskop. Technik f. Zoologen, 1901.

³ Elmslie a. Steenbock, Journ. of biol. Chem., 1929, vol. 82, Nr. 3.

^{4*} «Осмотическое притяжение» в данном случае следует понимать как связывание воды растворенной в ней солью, а не в смысле притягивания гипертоническим содержимым кишечника гипотонических по сравнению с этим содержимым плазмы крови и лимфы. На изолированной петле кишечника с нарушенным кровообращением, и иннервацией и потому реагирующей как мертвая перепонка, такое притяжение действительно наблюдается, однако его не бывает, если ввести концентрированный раствор слабительной соли в петлю кишки, изолированной по Thiry с сохранением и кровоснабжения и иннервации (Schmiedeberg).

⁵ Kohnstamm u. Oppenheimer, Therapie d. Gegenw., Aug. 1915.

⁶ Cp. F. B. Parsons (Mechanical Laxatives), The Practitioner, 1932, vol. 129.

охлажд
ный по

Наз

относя

$HgNH_2$

Кал

медлен

ртутны

вызыва

возбуж

меля м

может

сока.

* С

действи

кишечн

ный эл

каломе

Если,

Т и р и

сока, б

наруш

получа

каломе

гонно

О меха

№ 14).

Слю

ный кал

Кал

яснить

щему

биливе

зелено

желчн

вероят

нием с

Бла

желчь

рован

1 v

2 F

3 M

11 gen

4 v

87.

5 D

p. 562.

20

охлаждением паров каломеля получают очень тонкий, почти аморфный порошок (*Hydrargyrum chloratum vapore paratum*).

Название *каломель* происходит от выражения «прекрасная чернь», относящегося к смеси металлической ртути и амидохлорной ртути HgNH_2Cl , которая образуется при смешении каломеля с аммиаком.

Каломель при соприкосновении со щелочами и тканевыми соками медленно переходит в растворимые и, следовательно, всасывающиеся ртутные соединения,¹ действующие местно на слизистую кишки и вызывающие, наряду с торможением резорпции *chylus'a*,² сильное возбуждение перистальтики на всех подвергшихся действию каломеля местах тонкой кишки;³ в результате *резорптивного* действия может наступить слюнотечение, возможно — и истечение кишечного сока.

* Судя по опытам В. В. Савича с сотрудниками, слабительное действие каломеля зависит главным образом от повышения секреции кишечного сока в тонких кишках, вызываемого действием на кишечный эпителий образующихся, по мнению автора, от взаимодействия каломеля и кишечных белков растворимых ртутных соединений. Если, как это делал Савич, в изолированную петлю кишки, по Тирри, у собаки ввести каломель, то сильно возрастает выделение сока, бедного ферментами. Однако ферментовыделительная функция не нарушена, так как при введении поджелудочного сока с каломелем получается много сока, богатого киназой. Тут, как указывает Савич, каломель действует водогонно, а поджелудочный сок — ферментогонно (Н. П. Говоров, А. И. Кузнецов и В. В. Савич. О механизме действия каломеля. Советская врачебная газета, 1932, № 14). *

Слюнотечение от ртути подавляется атропином, так же как и понос, вызванный каломелем. Повидимому здесь имеет место парасимпатическое возбуждение.

Каломельный стул имеет серовато-зеленый цвет, что надо объяснить окрашиванием его биливердином; благодаря дезинфицирующему влиянию каломеля, обычно происходящего восстановления биливердина в билипразин в данном случае не происходит.⁴ Однако зеленоватую окраску имел и стул собаки,⁵ у которой был резецирован желчный проток и желчь выводилась наружу через фистулу. Поэтому, вероятно, зеленоватый цвет можно отчасти объяснить и образованием сернистой ртути.

Благодаря потере воды во время каломельного поноса печеночная желчь сгущается и поэтому вытекает медленнее и более концентрированной (стр. 267).

¹ v. Oettingen, Diss., Dorpat 1848.

² Fleckseder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 67, S. 409.

³ Meyer-Betz u. Gebhardt, Münch. med. Woch., 1912; v. d. Willigen, Pflüg. Arch., 1921, Bd. 186.

⁴ v. Oettingen a. Sollmann, Journ. Amer. med. Assoc., 1926, vol. 87.

⁵ Doyon et Dufour, Arch. d. Physiol. norm. et pathol., 1897, vol. 9, p. 562.

20 Г. Мейер и Р. Готлиб—575

Так как первое действие каломеля ограничивается влиянием на перистальтику, секрецию и всасывание, и так как он не имеет прижигающего действия и не вызывает воспаления слизистой кишечника, а наоборот, благодаря своему дезинфицирующему действию до некоторой степени подавляет вредную бактериальную флору, каломель в умеренных дозах (0,5—0,3 для взрослого) можно применять без вреда и при больной или чувствительной кишке даже у маленьких детей (0,01 г у грудных детей) и у беременных. Опорожнение кишечника обычно происходит без болей. Но для безвредного действия каломеля необходимым условием является возможность быстрого и полного опорожнения кишечника. Если имеется запор, вызванный параличом кишок при перитоните или непроходимостью их, ущемлением, заворотом и т. п., то каломель становится опасным ядом. Он постепенно полностью растворяется, всасывается, переходит в окисные соединения и тогда вызывает те же тяжелые, обычно смертельные явления отравления — колит и нефрит, как и сулема. Ни в каком случае его нельзя давать при имеющемся уже нефрите. Следует также избегать назначения каломеля одновременно с иодистыми щелочами, так как при взаимодействии обоих веществ в тканях образуется разъедающая иодистая ртуть.

Повышение диуреза,¹ наступающее через 24—36 часов у водяночных или отечных больных, связано, вероятно, с вызванной каломелем первичной отдачей кровью воды в кишечник и происходящим вследствие этого усилением тока жидкости из тканей (в кровь, которая после всасывания воды в позднейшие часы из кишечника становится гидремичной). То же наблюдается, впрочем, и при действии «драстических» средств, например гуммигута, колоквины.

Нейтральные жиры проходят через желудок почти неразложенными, но омыляются в тонкой кишке. Получающиеся из животных и большинства растительных жиров (оливковое, миндальное масло) мыла оказывают на слизистую кишки очень слабое раздражающее действие, вызывающее только при значительном количестве введенного жира усиленную перистальтику; 20—30 г коровьего масла, принятые натощак, могут таким же образом подействовать несколько послабляюще. Мыло же рициноловой кислоты, образующееся в кишке омылением нейтрального касторового масла, вызывает специфическое возбуждение перистальтики тонкой кишки.

Касторовое масло добывается выжиманием семян *Ricinus communis* (клещевина), и затем повторным кипячением и фильтрованием оно освобождается от загрязняющих примесей, в том числе от ядовитого альбуминоида рицина. Масло имеет пресный, противный вкус, и у некоторых лиц вызывает тошноту, вероятно вследствие хотя и слабого расщепления в желудке. Возбуждающее действие на тонкую кишку несильное, и никогда не вызывает воспалительного раздражения. Кроме того, мыло касторового масла, как и другие мыла, всасывается в тонкой кишке и поэтому не может долго действовать. Тем не менее

¹ Fleck s e d e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 67, S. 409.

благодар
жению и
ной част
на пери
сов оди
жидкой
ходит и
можно б

Oleum
держит,
смолу.³
дражени
прием р
спиртом
но уже

Нек
как ри
Exogoni
раствор
кислот,
ствующ
Тогда с
быть и
стю ки
в толст
с коли
нием ос
как ка

Сюд
cynthis
состав
вкуса -
Colocyn
лияние
перист
воспал
(Gutti
вкусна
действи
водяни
иногда

¹ M
S. 336.

² R

³ R

⁴ E

⁵ G

⁶ J

⁷ P

благодаря распространению его влияния — соответственно продвижению и продолжающемуся омылению — на протяжении значительной части кишечника масло оказывает достаточно сильное действие на перистальтику.¹ После доз в 15,0—30,0 наступает через 6—10 часов один-два раза послабление, причем стул имеет консистенцию жидкой кашицы. До толстой кишки касторовое масло почти не доходит и поэтому ее не затрагивает.² Ввиду этого касторовое масло можно без опасения применять и у беременных.

Oleum Crotonis (кротоновое масло), из семян *Croton tiglium*, содержит, кроме свободных жирных кислот, действующую кротоновую смолу.³ Это масло при местном применении вызывает сильное раздражение и воспаление. В дозах по 0,005—0,02 (0,05 — максимальный прием pro dosi) оно действует на человека как *drasticum*. Очищенное спиртом кротоновое масло нейтрально, безвкусно, не раздражает, но уже в дозе в 0,05, действуя на кишечник, вызывает сильный понос.⁴

Некоторые *смолистые гликозиды* действуют, повидимому, так же, как *рициноловая кислота*: такова смола из *Tubera Jalapae*, клубней *Echogonium purga* и из корня *Convolvulus scammonia* и т. п. Это нерастворимые в воде, гликозидные, подобные сапонидам⁵ ангидриды кислот, которые только в кишке переводятся в растворимую и действующую форму под влиянием щелочных секретов, а именно желчи. Тогда они вызывают жестокую перистальтику тонкой кишки, может быть и усиленную секрецию, и быстро переводят содержимое в толстую кишку. Но так как смолы разрушаются или всасываются только в толстой кишке,⁶ они вызывают в ней усиленную перистальтику с коликами и одновременной гиперемией и рефлекторным возбуждением остальных тазовых органов. Поэтому они совсем не так безопасны, как касторовое масло.

Сюда можно бы отнести еще *fructus Colocynthis* от *Citrullus Colocynthis* и приготовленные из него экстракты и тинктуры. Действующей составной частью является растворимый в воде гликозид горького вкуса — *колоцинтин* (*Colocynthin*), который в малых дозах (extr. *Colocynth.* 0,01—0,05! pro dosi) вызывает усиленную секрецию, излияние жидкости в тонкую кишку, а вероятно и в толстую, и ускоряет перистальтику.⁷ В больших дозах он вызывает рвоту и жестокое воспаление желудка и кишок. Таким же действием обладает *гутти* (*Gutti* — смола из *Garcinia morella* и других видов *Garcinia*). Безвкусна, дает эмульсии при растирании с водой. Кроме смолы содержит действующую камбоджиевую кислоту, вызывающую в малых дозах водянистый понос без болей, а в больших — колики и гастроэнтерит, иногда — аборт.

¹ Meyer H., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1891, Bd. 28, S. 145; 1897, Bd. 38, S. 336.

² R. Magnus, Pflüg. Arch., 1908, Bd. 122, S. 261.

³ R. Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 79.

⁴ Buchheim u. Krich, Virch. Arch., 1858, Bd. 12.

⁵ G. Heinrich, Bioch. Zeitschr., 1918, Bd. 88.

⁶ Johannes Müller, Diss., Dorpat 1885, там же указана литература.

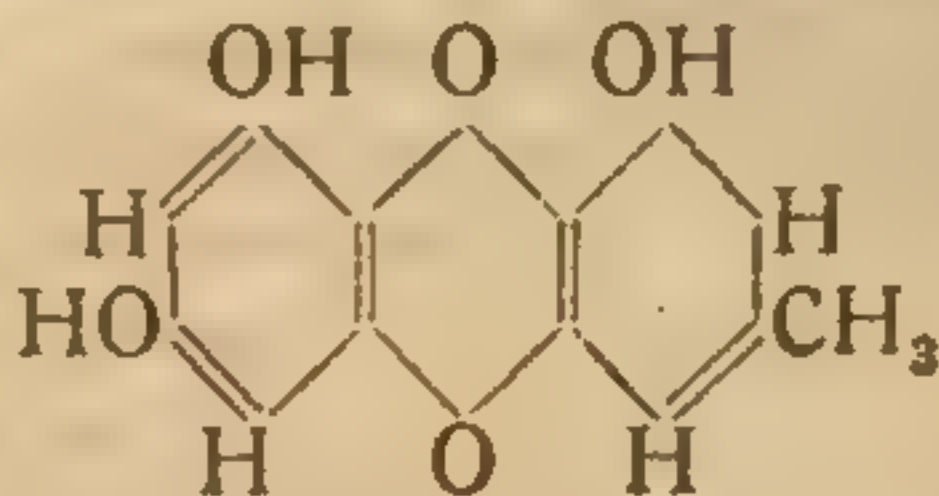
⁷ Padtberg, Pflüg. Arch., 1910, Bd. 134, S. 627.

В Америке как *drasticum* применяется *Elaterin* (2 — 5 мг внутрь) — нейтральная, нерастворимая в воде кристаллическая масса из *Momordica elaterium*.

Наконец к этой же группе относится *подофиллин* (*Podophyllin*) — смола из *Podophyllum peltatum*, содержащий в качестве деятельного начала кристаллический, трудно растворимый в воде подофиллотоксин.¹ В дозах 0,01—0,05 он применяется при хроническом запоре, в больших дозах (0,1 максимальный прием *pro dosi*) (по ФII высшие приемы 0,1 *pro dosi*, 0,3 *pro die* *) применяется как *drasticum*. В слишком больших дозах он вызывает жестокий гастроэнтерит. Подофиллотоксин и колоцинтин вызывают понос и после подкожной инъекции, а иногда и гастроэнтерит, но одновременно они вызывают и воспаление почек с нагноением на месте впрыскивания, поэтому не годятся для подкожного применения.

Эвонимин англичан и американцев — слабительная смола, добываемая из *Evonymus atropurpureus* путем осаждения водой из спиртового экстракта. В растворе остается глюкозид эвонимотоксин, обладающий не слабительным, а подобным наперстянке действием на сердце.²

III. Средства, возбуждающие толстую кишку. Сюда относится ряд лекарственных веществ, содержащих дериваты антрахинона, различные эмодины, как, например, триоксиметилантрахинон (*Frangulaemodin*),



диоксиметилантрахинон (хризофановая кислота), диокси-оксиметилантрахинон (*Aloëmodin*), а еще в больших количествах — соединения гликозидного характера, из которых гидролитически или окислением образуются в кишке различные оксиметилантрахиноны.³ При *расщеплении* выделяются действующие эмодины из гликозидов *Senna*, различных видов — *Rhamnus* и *Rheum*, расщеплением и окислением — из составных частей *Aloë*.

Оксиантрахиноны обладают свойством возбуждать специфическим образом перистальтические движения толстой кишки, в то время как на тонкую кишку они заметно не действуют. Точки их приложения лежат в самой слизистой толстой кишки.⁴

Малые дозы вызывают только опорожнение мягкими, не вполне уплотненными каловыми массами, большие же дозы, вызывающие

¹ Cp. Disqué, *Naturf.-Ges.*, V, Rostock 1913.

² Romm, *Diss.*, Döpat 1884.

³ Tschirch, *Arch. d. Pharmacie*, 1899, vol. 237; 1900, vol. 238; *Pharm. Post.*, 1904, Nr. 17—19; там же литература.

⁴ Magnus, *Ergebn. d. Physiol.*, 1903, u. *Pflüg. Arch.*, 1908, Bd. 122, S. 251; см. также Stierlin, *Münch. med. Woch.* 1910, Nr. 27. (Рентгенологические наблюдения на человеке); Lenz, Выведение желчью после подкожной инъекции (*Verh. Ges. D. Naturf.*, 1922). По Lenz'у (*Verh. Schweiz. Naturf. Ges.*, 1922); слизистая толстой кишки накапливает эмодин и таким образом вызывает рефлекторное возбуждение перистальтики *colon*. Cp. также *Schweiz. med. Woch.*, 1923, Nr. 38—40.

бурную перистальтику colon, — обильный жидкий стул. В обоих случаях результат наступает спустя восемь и более часов, т. е. когда средство достигнет colon. Действие этих средств сопровождается более или менее жестокими болезненными коликами и тенезмами.

К органам, в которых наступает гиперемия одновременно с толстой кишкой при ее раздражении слабительными, особенно когда раздражение и воспаление очень сильно, прежде всего нужно отнести женские половые органы, снабжаемые тем же нервным сплетением (plexus hypogastricus) и таким образом рефлекторно связанные с нижними отрезками кишечника. Это, в зависимости от случая, может вызвать желательное или нежелательное усиление менструального кровотечения, а при беременной матке и аборт. Многими из drastica последней группы, особенно алоэ, поэтому пользуются и злоупотребляют с такими целями.

Часть эмодина всасывается и переходит в мочу, которая в таком случае при прибавлении щелочи окрашивается в красный цвет. Эмодины частично переходят и в молоко, сообщая ему слабительные свойства.

Листья сенны — от *Cassia angustifolia* и *acutifolia* содержат, кроме действующего глюкозида, очень горькую смолу, которую можно удалить экстрагированием спиртом, причем сохраняется слабительное действие лекарства. 0,5—2,0 г в виде настоя достаточно для мягкого действия. 2,0—5,0 г действуют через 5—8 часов как энергичное слабительное. Листья сенны являются действующим началом различных официальных слабительных препаратов, например species laxantes, pulvis Liquiritiae compositae, infusum Sennae compositum и electuarium e Senna.

Из препаратов крушины богаче всех оксиметилантрахиноном (4%) — cortex Frangulae, кора *Rhamnus frangula* (крушины).¹ В свежем виде она содержит вещества, вызывающие рвоту, которые при хранении коры теряют это свойство; поэтому препарат должен выдерживаться по меньшей мере год. Декокт — 25 : 200.

Из коры *Rhamnus Purshiana* (американская крушина) получается часто применяемый extractum Cascarae sagradae, а также глюкозид перистальтин (Peristaltin),² растворимый в воде и действующий слабительно в дозах 0,1—0,15 г per os и 0,5 г подкожно. Плоды *Rhamnus cathartica* служат почти исключительно для приготовления слабительного сиропа.

Ревень — radix Rhei, из *Rheum palmatum* и *Rheum officinale*, содержит, наряду со слабительными оксиантрахиноновыми соединениями, горькое вещество и большие количества дубильной кислоты, закрепляющее действие которой одно только и проявляется при даче малых доз ревеня (0,1—0,3). После приема больших доз (1,0—5,0) преобладает слабительное действие.

Алоэ — отжатый и высушенный млечный сок различных видов алоэ, поступающий в продажу в виде двух сортов: пронизанного кри-

¹ Tschirsch, Schweiz. Woch. f. Chem. u. Pharm., 1904, Bd. 42, Nr. 35.

² Cp. Pietsch, Therap. Monatshefte, Jan. 1910.

сталлами желто-бурого Aloë hepatica и сходного с канифолью аморфного Aloë lucida. Официнален только последний сорт. Алоэ содержит кроме 10—16% алоина (Aloin)¹ и другие производные антрахинона.

Чистый алоин действует слабительно в дозах 0,1—0,3 через 8—20 часов, одинаково при пероральном и подкожном применении. В последнем случае у человека он почти полностью выделяется в толстую кишку, где, как и после введения per os, — вероятно, имеет место окислительное превращение алоина в слабительно действующее вещество.

Окисление ускоряется присутствием солей металлов, особенно солей железа, что делает понятным сильное слабительное действие pilulae aloeticae ferratae по H u f e l a n d'у. Алоэ сильно возбуждает секрецию желчи.²

Подкожная инъекция, лучше всего 5—10% раствора в формамиде, довольно болезненна на несколько минут, но вообще переносится без вреда.³

На кролика алоэ не действует послабляюще, но у него после подкожного применения наступает тяжелое поражение почек.⁴

К этим лекарствам естественного происхождения примыкают несколько синтетически полученных дериватов антрацена, часть которых, как, например, диоксиантрахинон, *истицин* (Istizin), оказались пригодными в качестве слабительных.⁵ Случайному наблюдению мы обязаны сведениями о том, что и фенолфталеин в дозах 0,1—0,6 действует слабительно аналогичным образом.⁶ Он имеется в продаже под названием *пургена* (Purgen) в таблетках, а в сочетании с парафином и агар-агаром — под названием *агарола* (Agarol).

Фенолфталеин $(C_6H_4OH)_2 = C \begin{array}{c} O \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6H_4 \end{array} CO$ представляет собой желтовато-белый

кристаллический порошок, едва растворимый в воде, в оливковом масле растворяющийся до 2%. Со щелочами он образует легко растворимые соли красного цвета. Эти щелочные соли при инъекции жестоко раздражают ткань, а внутривенно очень мало ядовиты. Сам фенолфталеин, после подкожного впрыскивания в масляном растворе, вызывает умеренное послабление без раздражения в месте введения; надежнее и длительнее (в течение нескольких дней) аналогичное действие фенолтетрахлорфталеина (0,4 в 20,0 масла подкожно).⁷ Родственный фенолфталеину диацетилдифенол-изатин, *изацен* (Isacen), действует слабительно в дозах 0,005.

¹ Grönewold, Arch. d. Pharm., 1890, Bd. 228, S. 115.

² Ellenberger u. Baum, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., 1898, Bd. 25, S. 87.

³ H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1890, Bd. 28; Balster, Diss., Marburg 1890; там же указана литература. Формамид $HCONH_2$ — широко применяемый растворитель; смешивается с водой; почти не ядовит; ср. Gibbs u. Reichert, Dubois' Arch., 1892, u. H. H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 42; то же у I. H. Page, Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1927, vol. 30; также и этиленгликоль HOH_2C-CH_2OH .

⁴ Brandenburg, Diss., Berlin 1893; там же литература.

⁵ Подробно у S. Fränkel, Die Arzneimittelsynthese (Синтез лекарственных веществ), Berlin, Springer, и у A. Oswald, Chem. Const. etc., Berlin 1924, S. 219 ff.

⁶ v. Vámosy, Therapie d. Gegenwart, 1902, S. 201; v. d. Willigen, Pflüg. Arch., 1921, Bd. 186.

⁷ Abela. Rowntree, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1909, vol. 1.

Желчным кислотам¹ также присуще специфическое двигательное-возбуждающее действие на толстую кишку; повидимому оно свойственно и углекислоте.²

Суппозитории, образующие CO_2 (как «лецикарбон» — Lecicarbon),³ суппозитории с 0,3—0,5 г *холевой кислоты* или такое же количество *холевокислого натрия*, растворенного в небольшом количестве воды и введенного в rectum, вызывают через 10—30 минут обильное выведение плотных каловых масс; также действуют и соли хинина (0,5 в суппозиториях или 2% растворе).³

Сера. Одним из веществ, нормально возбуждающих перистальтику толстых кишек, является *сероводород*,⁴ следы которого образуются из клеточного распада и других содержащих серу веществ в толстой кишке в результате процессов гниения. Количество образующегося в толстой кишке сероводорода может быть значительно увеличено приемом серы. Мелко измельченная сера восстанавливается не только бактериями, но и непосредственно некоторыми белками, особенно белковыми веществами слизистой оболочки тонкой и толстой кишек⁵ как при кислой реакции содержимого тонкой, так и при щелочной реакции толстой кишки. Слизистая желудка не содержит таких восстанавливающих серу веществ; поэтому принятая сера вовсе не изменяется в желудке и остается неактивной, а начиная с тонкой кишки и дальше, вниз до толстой, она все время образует небольшие количества сероводорода, возбуждающего перистальтику.

Сернистые щелочи обладают способностью прижигать и разрушать ткани. Поэтому раньше приписывали слабительный эффект раздражающему действию образующихся из серы сернистых щелочей. Однако в кишке они не могут образоваться потому, что этому вполне препятствует высокое напряжение CO_2 в содержимом кишек. По этим причинам даже после больших доз серы не наблюдается заметного разъедания или хотя бы воспалительного раздражения слизистой кишечника и даже не вызывается диарейный, жидкий стул, а только кашицеобразное послабление.

У собак после повторных больших доз (7 г) осадочной серы наблюдались⁶ кишечные кровотечения; были ли они следствием прижигающего действия сернистых щелочей или же механического повреждения мелкими частичками серы — не исследовано. У лошадей иногда наблюдался также смертельный гастроэнтерит; но у одной лошади даже шестнадцатидневная дача в общем около 3 кг серы вызвала только хроническое отравление сероводородом, без какого-либо заметного воспаления кишек.⁷

¹ Singer u. Glässner, Arch. f. Verdauungskrankh., 1912, Bd. 18, S. 192; на изолированной кишке: C. Schwarz, Pflüg. Arch., 1924, Bd. 202, S. 509.

² K. Glässner, Arch. f. Verdauungskrankh., 1932, Bd. 52.

³ G. Singer, Wien. kl. Woch., 1927.

⁴ A. v. Bokay, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1887, Bd. 23, S. 209; v. d. Willigen, см. выше.

⁵ Heffter, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1904, Bd. 51, S. 175; H. Taegen, ibid., 1912, Bd. 69, S. 263.

⁶ Regensburger, Zeitschr. f. Biol., 1876, Bd. 12, S. 479.

⁷ Fröhner, Tierärztl. Arzneimittellehre, 1889, S. 272.

Часть образовавшегося *сероводорода* всасывается и затем частично окисляется, так что количество окисленной серы в моче значительно увеличивается.¹ Часть остается неразложенной и выделяется легкими и кожей. При хроническом употреблении серы (неделями, ежедневно по несколько миллиграммов) могут появиться некоторые симптомы слабого отравления сероводородом² — мигрень, сонливость, мышечные боли и легкая одышка (Atemnot). Впрочем некоторые авторы³ приписывают выделяющемуся через легкие сероводороду целебное действие на слизистую бронхов, может быть вследствие гиперемии мельчайших кровеносных сосудов и возбуждения бронхиальной секреции, и минеральные воды, содержащие *сероводород и сернистые щелочи*, считаются хорошими отхаркивающими и лечебными средствами при катаре легких. Сероводородные воды повышают также и диурез.⁴ В ветеринарной практике сернистые щелочи также применяются при заболеваниях бронхов.

При хронических отравлениях металлами — ртутью и свинцом — считаются полезными сероводородные воды.

Возможно, что серные воды разлагают задержанные тканями или же выделенные в кишку и могущие быть всосанными соединения металлов, содействуя окончательному выведению их в виде нерастворимых сульфидов.

Против острых отравлений металлами, особенно сулемой, а также мышьяком, кроме тиосульфата натрия (гипосульфита) рекомендуют еще оральное или парэнтеральное введение тиоуксуснокислого стронция.⁵ Однако в тканях сульфиды металлов медленно растворяются и действуют ядовито.⁶

*Из серных источников СССР наиболее известны находящиеся в следующих местах.

Горячие источники. Пятигорск (Северный Кавказ). Источники по составу принадлежат к углекислым сероводородным землесто-глауберовым термам.

Состав воды Ермолдовской буровой скважины:

Сероводород по весу	0,1321
Сернокислый натрий	0,97896
Сернокислый кальций	0,07801
Сернокислый магний	0,18009
Двууглекислый натрий	0,10815
" кальций	1,12046
" магний	0,07375
Глинозем	0,01051
Кремнезем	0,05281

¹ Krause, Diss., Dorpat 1853. В крови H_2S быстро окисляется. H. W. Haggard, Journ. of biol. Chem., 1921, vol. 49.

² H. Schulz, Pharmakodynamik des Schwefels, Griefswald 1896; E. Simonson u. F. Richter, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 116.

³ H. C. Wood, Therap. Gaz., April 1887. Detroit; ibid. — литература.

⁴ Molitor, Wien, kl. Woch., 1927, Nr. 35.

⁵ Voegtlin & соp., U. S. Public Health Rep., 1923; Haskell & соp., Journ. Amer. med. Assoc., 1925; E. Hesse, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925—1927, Bd. 107, 117 и 122. По данным Kuhn u. Reese и других авторов (Journ. Amer. Assoc., 1925, vol. 35) тиосульфат натрия оказался полезным при мышьяковом дерматите и желтухе и при остром ртутном отравлении.

⁶ C. G. Santesson, Scand. Arch. Physiol., 1931, vol. 63 (с литературой).

Сумма составных частей	4,39509
Свободная CO_2	0,58686
Температура	46,88° С

Кроме серных, в Пятигорске имеются радиоактивные источники углекислые землисто-соляно-глауберовы.

Теплые и холодные нарзаны в Тбилиси принадлежат к гидросульфатным термальным и гипертермальным и близки термам Западной Европы (Aix-les-Bains, Barège).

Мацеста, близ Сочи, на Черноморском побережье.

Сероводородные источники, очень богатые сероводородом и хлористым натрием.

Состав воды грифон № 6

Сероводород	0,22185
Сернистый калий	0,00566
Сернистый кальций	0,00652
Хлористый калий	0,2489
" натрий	8,3299
" кальций	0,9765
" магний	0,7015
Углекислый кальций	0,4495
Кремневая кислота	0,0107
Сумма составных частей	10,95103
Свободная CO_2 в граммах	0,0327
Температура	24° С

Недостатком вод является сравнительно низкая температура, требующая подогревания, причем теряется часть газа.

Псекупские минеральные воды Краснодарского края в 60 км от Краснодара. Горячие щелочные источники (+ 54°) применяются в виде ванн. Там же питьевые источники — солянощелочные, соляно-иодобромистые и железистые.

Холодные источники. Сергиевские минеральные воды (Серноводск Куйбышевский) Куйбышевского края. Воды сероводно-сульфатно-землистые с содержанием сероводорода от 75 до 80 мг на 1 л.

Чапаевские воды (бывшие Столыпинские) Саратовского края принадлежат к серно-кисло-соляным. Тут же имеются железо-соляные источники. Лечение также и грязью из соляно-грязевого озера и мн. др. 1*

Сера нелетуча, нерастворима в воде, растворима в жирах, эфире и т. п. Сера, очищенная возгонкой и обработкой аммиаком, Sulfur depuratum — кристаллична, а полученная осаждением сернистых щелочей кислотами — Sulfur praecipitatum — аморфная, гораздо более мелкая, а потому более действующая. Сера, нанесенная в форме щелочной пасты или мази на кожу, образует щелочные сульфиты, растворяющие роговые образования, и применяется при лечении

1* Курорты СССР. Справочник составлен М. И. Ганштак, Л. Г. Гольд-файль, С. И. Иориш и А. А. Этингер под ред. М. М. Ганштак, 1936.
2* Рекомендуется осторожность при применении у маленьких детей, из-за возможности отравления H_2S .

различных кожных болезней, например псориаза, пигментаций и т. д. При внутримышечном введении сера окисляется с образованием эфиросерных кислот и, повидимому, влияет на состав *суставных хрящей*.¹ Сера, введенная внутримышечно в виде 1% масляного раствора, вызывает сильную, быстро проходящую лихорадку и в связи с этим может применяться при лечении нейролюэса.²

Сернистый кальций $\text{Ca}(\text{SH})_2$, получающийся в виде зеленоватого осадка при пропускании сероводорода в известковую воду, растворяет волосы, превращая их в мягкую легко растираемую массу, и поэтому служит *депиляционным средством*.

Carminativa (ветрогонные). Так называется группа веществ, которым приписывается способность устранять вздутие кишечника, т. е. отгонять собирающиеся в кишечном канале и вызывающие тягостные ощущения газы. Это — применяющиеся главным образом при лечении маленьких детей *Flor. Chamomillae* (цветки ромашки), *Fruet. Foeniculi* (плоды укропа), *Anisi* (аниса), *Carvi* (тмина) и т. д. или же добываемые из этих препаратов эфирные масла. Вероятно слабое наркотическое действие эфирных масел расслабляет спастические контрактуры, препятствующие передвижению кишечных газов, и облегчает субъективные неприятные ощущения.³

Закрепляющие (Obstipantia). Средства, устраняющие имеющийся понос, называют *закрепляющими* — *Obstipantia*. Согласно изложенному выше, закрепляющее действие основано на торможении перистальтики как желудка, так и кишечника и на уменьшении секреции последних. Прямое торможение обоих процессов *опиум* или *морфином*, а при некоторых обстоятельствах — *атропином*, уже разбиралось раньше. Косвенно эти процессы могут быть понижены устранением имеющихся раздражений механического порядка, например *голоданием*, промыванием желудка, введением слизистых веществ — *mucilaginosi* (*Gummi arabicum*, декокты *tubera Salep*, *rad. Althae*, *Lichen Island* и т. д.), которые значительно ослабляют химическое, а отчасти и механическое раздражение слизистой желудка и кишечника. Этому соответствует и природная защитная реакция слизистой оболочки на сильные химические раздражения едкими веществами и т. п.: отделение больших количеств вязкой, богатой муцином *слизи*.

Если погрузить задние лапы спинальной лягушки в достаточно концентрированный раствор кислоты, то она через несколько секунд выдергивает их из раствора; но если тот же раствор содержит коллоидные вещества — гуммиарабик,

¹ R. Meyer-Bisch, Münch. med. Woch., 1921 (Применение при страданиях суставов); R. Meyer-Bisch u. W. Heubner, Bioch. Zeitschr., 1921, Bd. 122. О фармакологии серы и содержащих серу соединений см. обстоятельное исследование Heubner'a, Zeitschr. f. wissenschaft. Bäderkunde, 1926, H. 1.

² Schroeder, Intern. Congr. Dermat., Kopenhagen 1930.

³ W. Wieszczowski, Verhandl. d. waffenbr. Verein. Baden — Wien, окт. 1917; подтверждено J. Gunn, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1920, vol. 16, и Plaut a. Miller, ibid., 1923, vol. 21; Strosz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 95; M. Dohrn, ibid., 1923, Bd. 97; Junkmann u. Wieszczowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 144. Действующее начало ромашки — гликозид; см. также W. Arnold, ibid., 1927, Bd. 123.

клей и
стует
строму
вых по
веществ

Вс
фина и
стером
тому
стой к

Та
каков
ликат
ность
ее от

Зде
нию де
и прим
адсорб
веществ

обесцв
уголь,
хнин,
смесь

вается
(в виде
вредит
жающ

или во
насыщ
На
ваемы
ства,
их се

1 v
Arch. o
Löff

2 C
тальяка

3 S
ном ср

№. 48

4 C
Wien

адсорп
Zeitsch
углей

клей и им подобные, то рефлекторное движение или совсем или очень долго не наступает. Таким же образом легко доказать защитное, т. е. препятствующее быстрому проникновению химического вещества в ткани изолированного нерва, раневых поверхностей, а равно и других раздражаемых объектов, действие слизистых веществ по отношению к химическим раздражениям.¹

Всасывание воды и растворенных в воде веществ, например морфина и хлорала, значительно замедляется коллоидами, например клейстером и растительной слизью. Однако поноса не происходит, потому что замедляется перистальтика и жидкость не доходит до толстой кишки.

Так же действуют тонко размельченные нерастворимые вещества, каковы взвесь талька (силикат магния),² Bolus или нейтралон (силикат алюминия)³ и нерастворимые соли, которые покрывают поверхность слизистой тонким слоем и до некоторой степени защищают ее от воздействия химических веществ (например BaSO_4).

Здесь нужно упомянуть о защитном и препятствующем всасыванию действии мелко размельченного угля — Carbo medicinalis (стр. 72 и прим. 5). Препарат этот в высокой степени обладает способностью адсорбировать растворенные в воде или тонко взвешенные в ней вещества. Этим свойством широко пользуются в химии и технике для обесцвечивания жидкостей. По экспериментальным исследованиям, уголь, взятый в достаточном количестве, поглощает яды: фенол, стрихнин, морфин, бактериальные токсины — так полно и прочно, что смесь яда с углем при введении ее в кишечник или подкожно оказывается совершенно неядовитой. Отсюда понятно, что введение угля (в виде водной взвеси по 10,0—30,0 и больше!) может связать и обезвредить уже имеющиеся в желудочно-кишечном канале яды, раздражающие вещества, а также бактерий, особенно если одновременно или вслед за углем данное слабительное быстро удалит из кишечника насыщенный ядом уголь.⁴

Наконец сходным образом, но более сложно действуют так называемые *adstringentia* (вяжущие). Этим названием обозначаются вещества, образующие с альбуминоидными составными частями клеток и их секретов более или менее прочные, нерастворимые в нейтральных

¹ v. T a r p e i n e r, Münch. med. Woch., 1899, Nr. 1230, S. 39; подробно Arch. d. Pharmacodyn., 1902, vol. 10, p. 67; действие различных коллоидов: W. Löffler u. K. Spigo, Kolloid. Zeitschr., 1920, Bd. 26.

² Cp. D e b o v e, Le progrès médical, 1888, Nr. 24. Пропись 200,0—600,0 талька в молоке.

³ S t u m p f, Über ein zuverl. Heilverfahren bei der Cholera (О надежном лечебном средстве при холере), Würzburg 1906; G ö r n e r, Münch. med. Woch., 1907, Nr. 48; L e v y, Die Bolustherapie (лечение глиной), Diss., Freiburg 1908.

⁴ Cp. W i e s c h o w s k y, Fortschr. d. Med., 1909, Nr. 13; далее O. A d l e r, Wien kl. Woch., 1912, Nr. 21; Fr. G r e e f, Diss., Göttingen 1911; об определении адсорбционной способности угля см. также: G. J o a c h i m o g l i u, Bioch. Zeitschr., 1916, Bd. 77 *О различной абсорбционной способности различных углей см. ниже: «Кровяной уголь» ■ «Животный уголь».*

или слабокислых средах коллоидные соединения.¹ Сюда относятся главным образом дубильные вещества и соли некоторых металлов, а также гидрат окиси кальция.

Чем более вязки и чем менее растворимы эти коллоидные продукты реакции и чем больше уплотняют они поверхность, на которой или в которой они образовались, тем действительнее они останавливают дальнейшее проникновение вяжущего средства, как и всякого другого вещества, в глубже лежащие части протоплазмы и клетки. При этом происходит нечто подобное образованию осадочных мембран из железистосинеродистой меди в стенке диффузионного сосуда, делающих его непроницаемым для растворенных веществ. Вызываемое вяжущими свертывание и, конечно, вместе с тем смерть и разрушение протоплазмы ограничивается поэтому самым поверхностным слоем ткани, который уплотняется, образуя защитное покрытие против всех химических, бактериальных и механических воздействий, а тем самым и против всех чувствительных и вызывающих воспаление раздражений. Одновременно понижается секреция поверхностных желез, на которые подействовало примененное средство,² и приостанавливается отделение жидкости из тканевых щелей, имеющих в ранах или грануляционной ткани. Наконец изменяются и поверхностные капилляры сосудов или артериолы, стенки их становятся непроницаемыми для плазмы и лейкоцитов, причем соединяющее клетки эндотелия вещество уплотняется; круговая мускулатура сосудов сморщивается вследствие коагуляции ее поверхностных слоев, и просвет сосудов становится уже.³ Поэтому подвергшаяся воздействию вяжущего ткань становится, по крайней мере в своих верхних слоях, беднее кровью, суше, менее чувствительной, — все это качества, в общем, противоположные свойствам воспаленной ткани — разрыхленной, разбухшей, покрасневшей, сильно сецернирующей и болезненной. Ввиду этого вяжущие применяются в качестве противовоспалительных средств на ранах или слизистых оболочках везде, где имеются симптомы воспаления, для того чтобы ограничить последнее; в особенности это относится к катаральному воспалению слизистой желудка и кишечника.

Но если приложить к слизистой оболочке или грануляционной ткани вяжущие средства в концентрированном растворе, то они не только свертывают самый поверхностный слой, но ранее, чем успел образоваться защитный покров, проникает в глубину и разрушают пораженную ткань. Результатом тогда является грубое прижигание, степень и глубина которого обусловлены скоростью диффузии средства, его растворимостью и, в значительной мере, химическими свойствами как образующегося от прижигания струпа, так и самого прижигающего средства. Именно, если струп не плотный и не вязкий,

¹ О теории вяжущего действия см. W. Straub, Journ. of exp. Path. u. Ther. 1926; прежние исследования: Galeotti, Hoppe-Seyler's Zeitschr., 1904, Bd. 40; Friedberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1921, Bd. 89.

² Schütz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1890, Bd. 27.

³ Heinz, Virch. Arch., 1889, Bd. 116.

а рыхлый или даже жидкий, то он не представляет препятствия для дальнейшего проникания и глубокого действия средства; если едкое вещество обладает сильной химической активностью (у рассматриваемых здесь солей металлов дело по преимуществу идет об активности кислотного компонента), то оно уже в малых концентрациях может оказать сильное разрушающее действие. Более обширное разрушение тканей вызывает при этом, как обычно в таких случаях, реактивное воспаление, расширение кровеносных капилляров и т. д., заканчивающееся отторжением отмерших масс и последующим ростом новой ткани.

Под дубильными веществами подразумеваются различные имеющиеся во многих растениях безазотистые коллоидные вещества, легко растворимые в воде, глицерине, спирте, совсем нерастворимые в безводном эфире, в большинстве случаев аморфные. Они обладают способностью осаждать в нейтральном или слабокислом растворе белок, клей и растительные основания¹ и окрашиваться солями окисного железа в темносиний или темнозеленый цвет. Это — слабые кислоты, в большинстве случаев глюкозидные продукты конденсации фенолов и фенолкарбоновых кислот, именно — галловой кислоты, которая от них может быть отщеплена щелочами или гидролитическими ферментами. Галловая кислота, правда, тоже дает упомянутую реакцию с солями окиси железа, но не осаждает ни белка ни клея и потому не обладает вяжущим действием.

Имеющая желтоватый цвет порошкообразная дубильная кислота (*Acidum tannicum* или *Tanninum*) добывается из *Gallae Halepenses* — дубовых чернильных орешков, образующихся от укула орехотворки. В чистом виде таннин является пентадигаллоил-глюкозой и получен синтетически.² Вкус у него вяжущий. Он оказывает опипсанное выше вяжущее, а при некоторых условиях — поверхностно прижигающее действие,³ и может быть использован на всех допустимых слизистых оболочках или гранулирующих поверхностях в форме компрессов при тяжелых ожогах⁴ и как полоскание или смазывание в $\frac{1}{2}$ —1% растворах при заболеваниях полости рта. Для внутреннего применения при лечении кишечного катара он не вполне пригоден, потому что оказывает вяжущее действие на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки и таким образом нарушает аппетит и пищеварение, а также и потому, что он, гидролитически расщепляясь в тонкой кишке, всасывается и вследствие этого не достигает более низких отделов кишечника.

Всасавшаяся галловая кислота в большей своей части сгорает, в небольшой же части появляется в моче в свободном виде или в виде парных соединений с сер-

¹ Природа осаждения таннином — дегидратация, по de Kruyt с сопр., Journ. of gen. physiol., 1921/22, vol. 4; Kolloidchem. Beitr., 1928, Bd. 28.

² E. Fischer u. K. Freudenberg, Ber. d. D. Chem. Ges., 1912, S. 915, u. E. Fischer, ibid., 1913, S. 3253; K. Freudenberg, Chemie der nat. Gerbstoffe (Химия естественных дубильных веществ). Берлин 1920.

³ Осаждение белка и уплотнение тканей: W. Neubner, Kl. Woch., 1924, Nr. 19.

⁴ Gordon, Lancet, Febr. 1928.

ными кислотами.¹ Дубильная кислота как таковая, т. е. в виде алкалитанната, не переходит в мочу. Это следует, между прочим, из того, что всякая не содержащая белка моча человека — кислая или щелочная — дает нерастворимый осадок с дубильной кислотой при концентрации последней уже в отношении 1:100 000. Такой же осадок получается от прибавления дубильной кислоты к прозрачной моче, выведенной после приема внутрь таннатом.² Поэтому вероятно, что дубильная кислота при всасывании клетками кишечника полностью превращается в галловокислую щелочь, которая уже не обладает вяжущим действием. На основании этого нельзя допустить вяжущего или кровоостанавливающего резорптивного действия дубильной кислоты на легкие, почки и т. д.

Если нужно, чтобы дубильная кислота достигла нижних отделов кишечника, дают препараты, содержащие дубильные вещества, в которых она находится в сочетании с целлюлозой, слизью, гумми или другими обволакивающими веществами и таким образом защищена от быстрого растворения и всасывания, например *Catechu* (катеху) — экстракт из *Acacia Catechu*, *Kino*, затвердевший сок коры *Pterocarpus Marsupium*, *Radix Rathaniae* от *Krameria Triandra*, применяемый в виде декокта или экстракта, *lignum Campechianum*, а из местных препаратов, кроме *Cortex Quercus*, *Fol. Juglandis*, в особенности же очень богатый действующим дубильным веществом *rad. Geranii* из *Geranium maculatum*; среди других видов *Rad. Bistortae* от *Polygonum bistorta* и *rad. Tormentillae* от *Potentilla tormentilla*.

Однако гораздо более верный и полный результат достигается с помощью синтетически полученных препаратов дубильной кислоты, которые представляют обычно безвкусные порошки, не действуют ни на слизистую рта, ни на слизистую желудка, а растворяются постепенно только в кишечном соке, где дубильная кислота и освобождается в деятельной форме. Таким препаратом является танниген — уксусный эфир дубильной кислоты, желтовато-серый порошок, не растворимый в нейтральных и кислых жидкостях, чуть кислого вкуса, содержащий около 85% таннина. Он растворяется в слабых щелочах (карбонатах, растворах буры и т. п.) и в таком растворе осаждает альбуминаты и клей. При больших дозах (0,5—4,0) он достигает *rectum*, где можно найти частью неизменный танниген, частью (у человека) дубильную кислоту.³ Далее — таннальбин, альбуминат таннина, содержащий около 50% таннина и сделанный стойким против переваривания пепсином⁴ путем нагревания до 110—120°. Он медленно расщепляется поджелудочным соком и распространяет свое действие до более отдаленных отделов кишечника; дозы — 1,0—2,0 несколько раз в сутки. Подобные же препараты: танноколл — соединение дубильной кислоты с клеем, содержащее около 45% таннина, танно-

¹ Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1892, Bd. 16, S. 255.

² Cp. Rost, Arb.-Sitz.-Ber., 1898; Sieburg u. Mordhorst. Bloch. Zeitschr., 1919, Bd. 100.

³ H. Meyer u. F. Müller, D. med. Woch., 1894, Nr. 31, Koss, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1897, Bd. 38, S. 346.

⁴ Gottlieb, D. med. Woch., 1896, Nr. 11.

форм, состоя...

Для легко и тами из ческому нее не Недо

действия ной кисл Корень

В до еще на с меняется ствующее ством, дражающ еще мало vum — с

Из в кишек Zn и т. стую. Bismuti кислая на слизи защитно лишена так что ления м нитрит всасыва для кров дозах мо стве кон ной сул (Citobar

Тако ной на по

¹ Сра Ther., 19

² R. фальде Arb.-Meth

³ Haffne

⁴ По D. med V

и всасыва Фортон

0,2 действ

форм, продукт конденсации таннина с формальдегидом и таннопин, состоящий из таннина и гексаметилентетрамина.¹

Для оценки силы вяжущего или дубящего действия оказалась пригодной легко и точно измеряемая сила агглютинации бараньих эритроцитов экстрактами из этих препаратов.² Этот биологический метод нужно предпочесть химическому определению содержания сырой дубильной кислоты, потому что последнее не пропорционально вяжущей силе.

Недостатком некоторых лекарств, которые должны служить не для вяжущего действия, а для других целей, является иногда высокое содержание в них дубильной кислоты, например в ревене, в хинной корке и в коре гранатового дерева. Корень ипекакуаны также содержит много дубильной кислоты.

В добавление к перечисленным вяжущим таннинового ряда можно указать еще на cortex Coto — кору, происходящую из Боливии, декокт из которой применяется в Италии как действительное лечебное средство при поносах. Действующее начало этой коры — *котоин* (Cotoin) — не является дубильным веществом, а представляет собой метиловый эфир триоксибензофенона, сильно раздражающее вещество, относительно действия которого на слизистую кишки мы еще мало осведомлены; прописывают его по 5—50 мг.³ Относительно *Allium sativum* — см. стр. 295.

Из вяжущих солей металлов для лечения слизистой желудка и кишок годятся только такие, которые не вызывают рвоты (как Cu, Zn и т. п.) и не так легко оказывают прижигающее действие на слизистую. Этому в первую очередь отвечает нерастворимый в воде — *Bismutum subnitricum* или *Magisterium Bismuti*, основная азотно-кислая окись висмута (0,2—1,0 несколько раз в день). Он образует на слизистой плотно пристающий покров, оказывающий уплотняющее, защитное и ограничивающее секрецию действие. Если слизистая не лишена своего эпителия, *Bismutum subnitricum* не всасывается, так что можно давать его в большом количестве без опасности отравления металлом. Однако при этом угрожает опасность образования нитрита вследствие восстановления нитрата и связанного с этим всасывания азотистокислых солей. Нитриты же являются ядами для крови, вызывающими образование метгемоглобина, и уже в малых дозах могут вызвать смерть. Поэтому целесообразно применять в качестве контрастного вещества при рентгеновском просвечивании основной сульфат висмута, а еще лучше химически чистый сульфат бария (*Citobarium*).

Такое же отравление крови наступает у скота и дичи при поедании рассыпанной на полях чилийской селитры. Если азотнокислый натрий всасывается не бы-

¹ Сравнительное исследование T. Sollmann, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1921, vol. 17.

² R. Kober, Ber. d. Pharm. Ges., 1914, Bd. 24, и в руководстве Абдергальдена по биохимической методике (Abderhaldens Handbuch d. bioch. Arb.-Meth., 1919, Bd. 9). Средством испытания служит сухожилие хвоста крысы; Haffner, Verh. d. Pharm. Ges., Rostock 1926.

³ По Albertoni, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1883, Bd. 17; Impens, D. med. Woch., 1913, Nr. 38. Ослабление тонуса и перистальтики. О ядовитости и всасывании котоина: Jodlbauer u. Kurz, Bioch. Zeitschr., 1906, Bd. 74 — и в соединении формальдегида с котоином безвкусно, в дозах по Фортюин (Fortoin); соединение формальдегида с котоином безвкусно, в дозах по 0,2 действует так же, как котоин: Overlach, Zbl. f. inn. Med., 1900.

стро, а более долгое время остается в желудке — он восстанавливается и становится смертельным ядом.¹

В толстой кишке *Magisterium Bismuti* связывает имеющийся там сероводород с образованием черного сернистого висмута. Таким образом устраняется одно из существенных раздражений для кишечной перистальтики, которая вследствие этого ослабляется.²

Другие основные и тоже нерастворимые соединения висмута — это *Bismutum subgallicum* и *Bismutum subsalicylicum*; первый известен в продаже под именем *дерматола* (*Dermatol*). Применяется как *Bismutum subnitricum*.

Plumbum aceticum, свинцовый сахар (0,1! pro dosi, 0,3! pro die); растворим в воде, а потому должен применяться только в малых дозах, и в не прижигающих концентрациях; он действует сильно вяжуще, вызывая местное обескровливание, причем хотя и медленно, но всасывается, а поэтому при длительном употреблении ведет к свинцовому отравлению. Он вовсе не является необходимым средством для внутреннего употребления. То же относится к квасцам — *Alumen*. Правда, это хорошее вяжущее, не дающее общего отравления, но уже в малых дозах легко вызывающее рвоту и раздражение желудка.

Argentum nitricum — азотнокислое серебро, часто применялось как вяжущее для слизистой желудка и кишечника. Значительная часть его переходит в желудке в хлористое серебро, нерастворимое в содержащей соляную кислоту воде и немного растворимое в хлористых щелочах; ввиду этого большая часть его, вероятно, совсем не оказывает действия. До более глубоких отделов кишечника *Argentum nitricum* ни в каком случае не доходит в деятельной форме, так как органические вещества содержимого желудочно-кишечного тракта быстро восстанавливают его до металлического серебра. Небольшая часть всасывается, вероятно, в виде альбумината и распространяется в организме по лимфатическим путям, откладываясь затем в виде восстановленного серебра в основном в веществе самых различных тканей.³ Благодаря этому органы у человека, главным образом кожа, окрашиваются в аспидносерый цвет; это, в остальном неопасное, состояние называется *аргирией* (*argyria*).

Calcium oxydatum hydricum, или *Calcaria caustica* (гидрат окиси кальция) в виде водного раствора, приблизительно 0,15% носит название *Aqua Calcis*; соединяясь с жирными кислотами, образует нерастворимые мыла, уплотняя липоидные составные части и склеивающее вещество тканей. К этому может присоединиться действие образующегося карбоната кальция как механического покрова. Ма-

¹ Ср. Böhm e, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1907, Bd. 57, S. 441; E. Meyer, Münch. med. Woch., 1908, Nr. 36; Hoffmann u. Benescke, отравление висмутом ребенка, Münch. med. Woch., 1906, Bd. 53.

² Ср. A. v. Bokay, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1887, Bd. 23, S. 209.

³ Ср. Frascchetti, Moleschotts Unters., 1895, Bd. 15, S. 143. Серебро, повидимому, — постоянная составная часть щитовидной железы и миндалин; ср. Sheldon u. Ramage, Bioch. Journ., 1931, vol. 25, Nr. 5.

лая концентрация известковой воды исключает всякое прижигание, ее щелочная природа благоприятствует растворению вязкого муцина, пристающего к воспаленной слизистой оболочке и тем самым действует очищающе.¹ По той же причине нейтрализуется вредная избыточная кислотность, например при кислом кишечном катаре у грудных детей.² Впрочем запор от известковой воды или содержащих известь минеральных вод, вероятно, происходит также вследствие уменьшения возбудимости вегетативной нервной системы и утолщения стенок капилляров,³ т. е. прямого воздействия на воспалительные процессы в кишечнике (ср. стр. 234, т. II), поэтому такое же влияние оказывают и нейтральные соли кальция, например хлористый кальций (внутри в 5% растворе, в клизме 1—2% раствор).⁴

¹ Ср. Harnack, Berl. kl. Woch., 1888, Nr. 18, u. 1889, Nr. 26.
² Raudnitz, Prager med. Woch., 1893, Nr. 29.
³ Chiari u. Fröhlich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 64, S. 214; Chiari u. Januschke, ibid., 1912, Bd. 65, S. 120.
⁴ H. Leo, Berl. kl. Woch., 1916, Nr. 23.

ФАРМАКОЛОГИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Половые органы с их железами и гладкой мускулатурой, так же как пищеварительный канал с его железами, находятся отчасти под влиянием разнообразных нервных рефлексов, отчасти под воздействием приносимых им кровью специфически раздражающих веществ.

Половые железы производят химические вещества, влияющие на остальные части полового аппарата и на многочисленные другие функции организма. Специфическая ткань особенно легко доступна разрушению химически деятельными *рентгеновыми* и *радиевыми* лучами; поэтому облучение ими ведет к атрофии как яичек, так и яичников и тем самым ко всем косвенным следствиям выпадения овариальной функции.

У самки морской свинки соответствующее облучение вызывает распространенное превращение фолликулов в желтые тела, вследствие чего скрытая в каждой самке мужская зародышевая закладка развивается, и животное маскулинизируется.¹

Как отдельные части самого полового аппарата, так и более удаленные органы, обладающие связанными с размножением функциями, подвергаются воздействию внутреннего секрета половых желез. Это, например, доказывают опыты над гипертрофией мозолей некоторых мышц передней конечности у бурой лягушки в брачном периоде; гипертрофия эта отсутствует у кастрированных самцов лягушки, но образуется как в норме, если кусочки яичка введены в спинной лимфатический мешок и подвергаются там. постепенной резорбции.²

Развитие вторичных половых признаков у животных связано с инкретами половых желез. Если не считать многочисленных прежних, частью клинических наблюдений,³ точными сведениями на этот счет мы обязаны в первую очередь работам *Steinach*'а. Ему бесспорно принадлежит та заслуга, что, применив собственную методику, он снова обратился к исследованию сексуальных гормонов, — области, которая долго не изучалась.⁴ Оказалось, что инкреты половых желез обуславливают не только *морфологические* вторичные поло-

¹ *Steinach u. Kun*, Pflüg. Arch., 1931, Bd. 227.

² *Nussbaum*, Pflüg. Arch. f. Physiol., 1909, Bd. 129, S. 110.

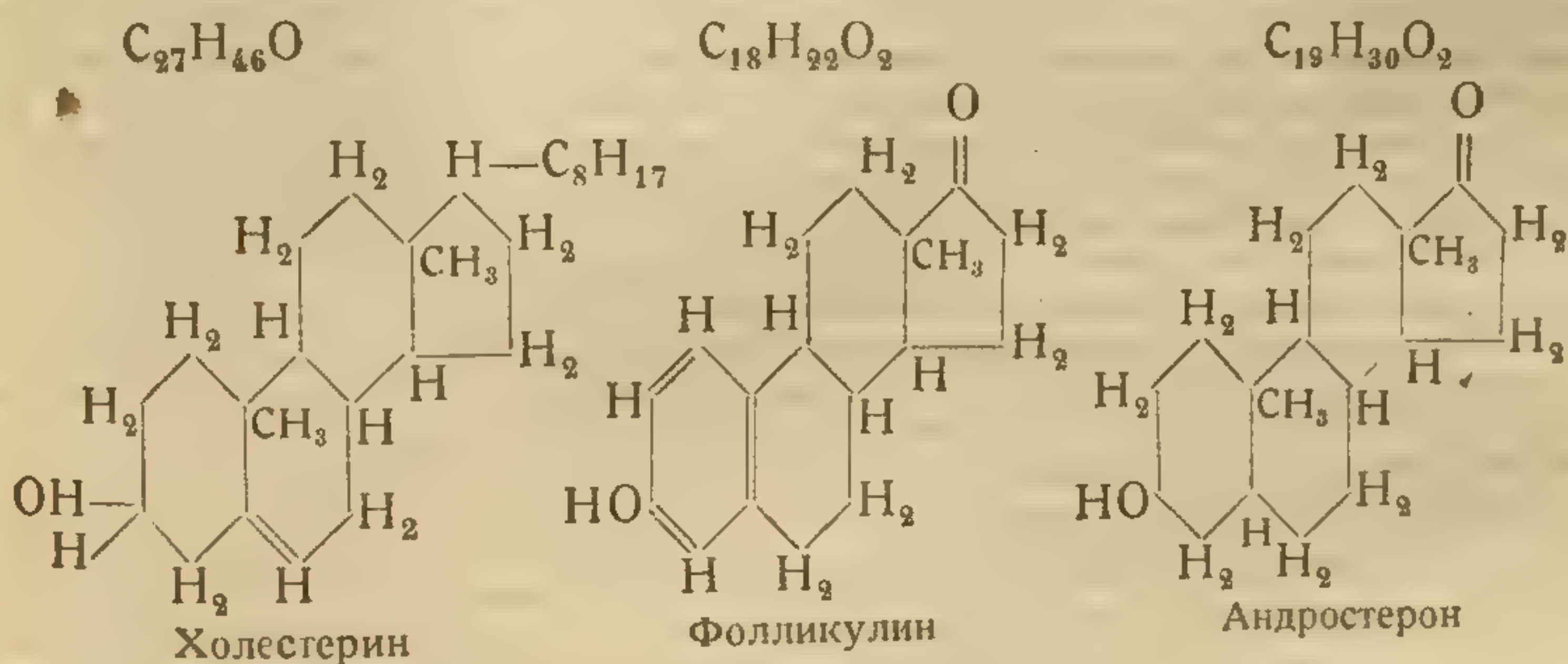
³ *J. Halban*, 1899—1905; *O. Fellner*, 1913; *H. Iscovesco*, 1912. Литература о гормонах довольно полна у *T. Trendelenburg*'а, *Die Hormone*, Berlin 1929.

⁴ *Steinach*, Pflüg. Arch., 1912—1931. Исследования *Steinach*'а показали, что внутренняя секреция половых желез тормозит развитие закладки другого пола. Поэтому опыты с трансплантацией (крысы, морские свинки) только

вые признаки, но и самые половые функции: течка со всеми сопровождающими ее явлениями и способность к половому акту вызываются этими инкретами. Химический обзор составлен R u z i c k a. ¹ О химической природе гормонов и об их действии можно пока сказать следующее.

Мужской половой гормон добыт из яичек, крови, а в особенности из мужской мочи; он получен в чистом виде, и строение его установлено. ² Он имеет элементарную формулу $C_{19}H_{30}O_2$ и химически близок к стеринам, поэтому получил название *андростерона* (Androsteron). По строению сходен с гормоном фолликулов прогестеноном (Progynon) $C_{18}H_{26}O_2$, а также с гормоном corpus luteum — пролютоном (Proluton) $C_{21}H_{30}O_2$, вызывающим превращения слизистой оболочки матки, нужные для внедрения яйца.

Другой препарат, добытый из экстракта яичка, Testosteron ³ $C_{19}H_{28}O_2$, тоже получен синтетически ⁴ и действует, повидимому, во много раз сильнее, чем андростерон.



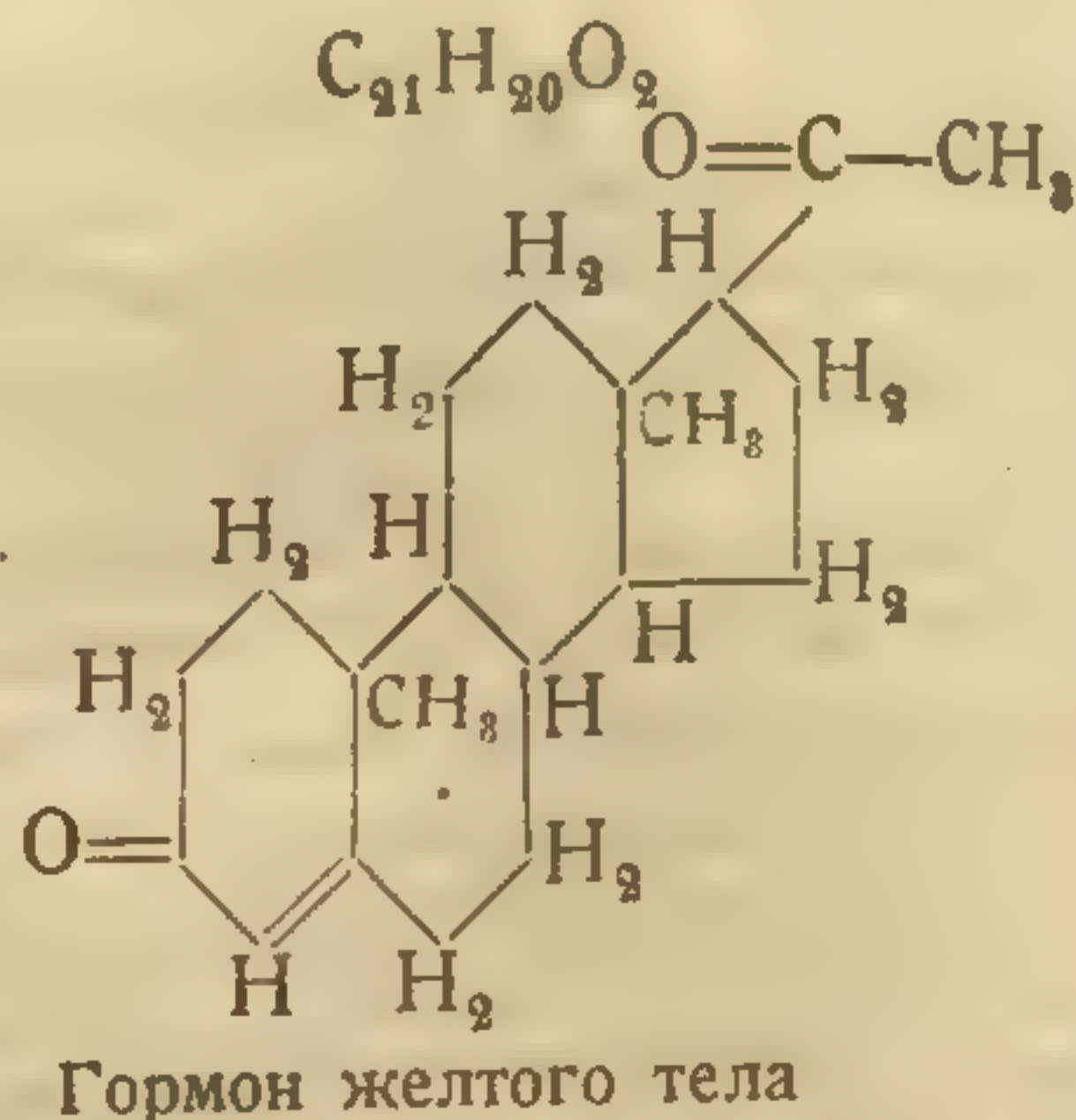
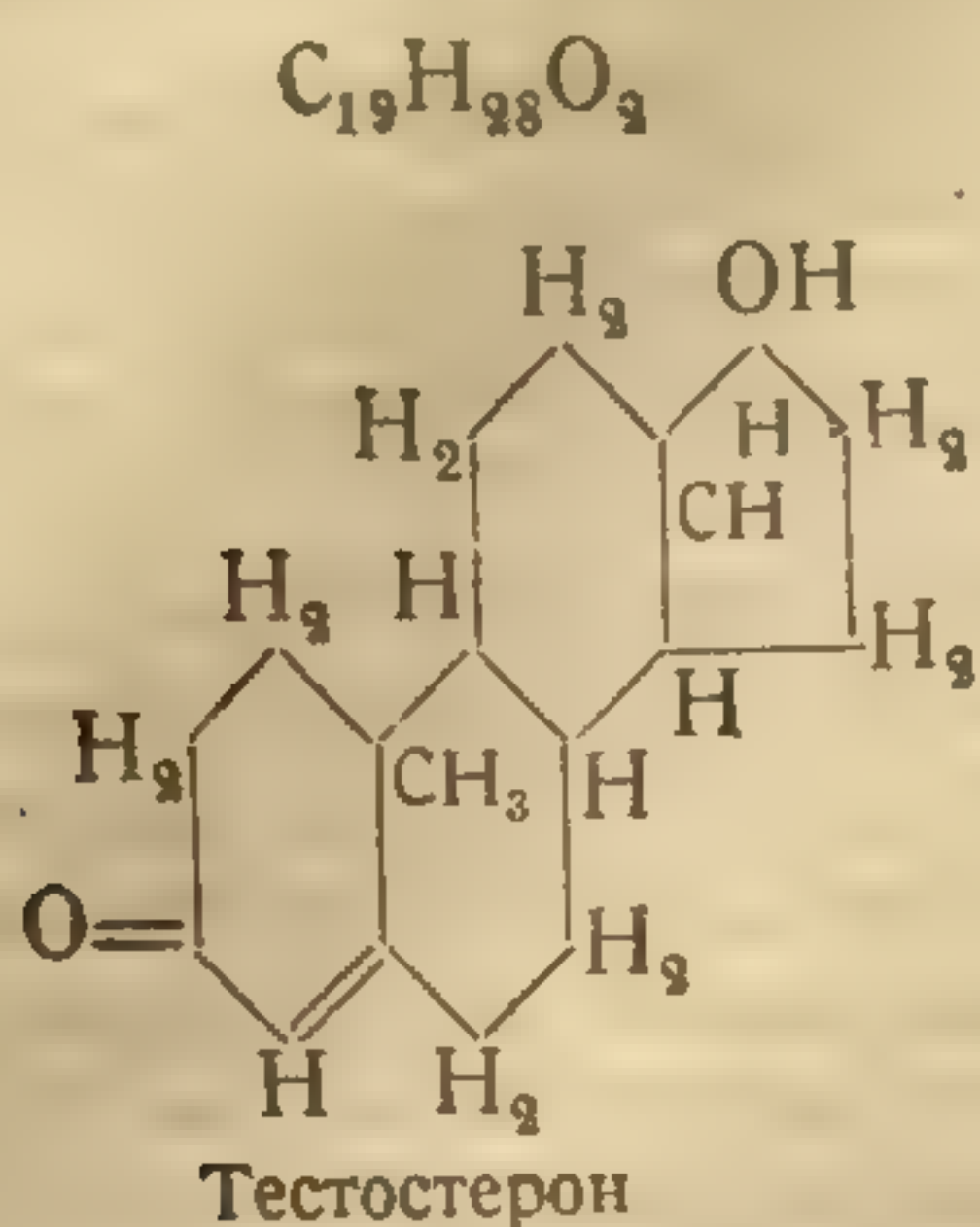
тогда удачны, когда женскую половую железу пересаживают заранее кастрированному самцу, а мужскую — заранее кастрированной самке. У нормального животного «антагонизм половых гормонов» препятствует приживлению, так как перевешивающий в нормальных условиях гормон мешает развитию зачатков другого пола. После удачной пересадки специфическое половое действие женской зародышевой железы феминизирует заранее кастрированного самца, а действие мужской половой железы маскулинизирует кастрированную самку как в физическом, так и в психическом смысле. Женская половая железа тормозит рост извешних костей, мужская его возбуждает; женская тормозит развитие половых желез у феминизированного кролика; волосистой пересаженных половых желез. См. также находятся под специфическим влиянием пересаженных половых желез. См. также Steinach, Wien. kl. Woch., 1936, Nr. 5/6.

¹ R u z i c k a, Naturwissenschaften, 1935, Bd. 44, Ausg. 3; Helvet. chim. Facta, 1934/35, vol. 17 u. 18; A. W i n d a u s, Gött. Nachr., Chem. N. F. 1935, Bd. 1.

² B u t e n a n d t, Oppenheimer Handbuch d. Bioch., дополн. том, 1933; T s c h o p, Kl. Woch., 1935, Nr. 30, стандартизация.

³ L a c q u e u r c o t t, Zeitsch. physiol. Chem., 1935, Bd. 233.

⁴ W e t t s t e i n (R u z i c k a), Schweiz. med. Woch., 1935, Nr. 7.



1) Полученный из яичка спермин (Spermin), основание состава $\text{C}_{10}\text{H}_{26}\text{N}_4$,¹ не является действующим гормоном, оказывая лишь некоторое действие на мышцы.² Полученный А. В. Пелем тестикулярный препарат Sperminum Pöehl, как показывают исследования А. А. Лихачева и М. П. Николаева, обладал весьма резким воздействием на изолированное сердце кошки, выражающимся в увеличении амплитуды сердечных сокращений, учащении их ритма и регулировании сердечной деятельности, причем это возбуждающее действие особенно резко проявлялось на слабом или утомленном сердце. Наряду с этим наблюдалось резкое ускорение тока питательной жидкости через коронарные сосуды.

Спермин проявил далее суживающее действие на сосуды изолированного уха кролика, и при пропускании через надпочечник повышение выработки последним адреналиноподобных веществ.

Аналогичное спермину действие на сердце, сосуды и надпочечник проявляют также тестикулярная жидкость, полученная по способу проф. Н. П. Кравкова, и спермоль Харьковского органотерапевтического института, но по интенсивности тонизирующего действия на сердце, сосуды и особенно по усилению тока через коронарные сосуды (resp. по улучшению питания сердца) на первом месте должен быть поставлен спермин.^{3*}

2) Из женских половых органов — яичников, фолликулов, желтого тела (corpus luteum), плаценты и, наконец, даже из мочи беременных женщин — оказалось возможным выделить действующие гормоны, а именно — один *растворимый в воде*, стойкий к нагреванию, не содержащий N и P гормон, получаемый и рекомендуемый для врачебного применения под различными названиями, смотря по исходному веществу и получившему гормон автору: *прогинон*, *фолликулин*, *менформон*, *теелин* (от $\theta\eta\lambda\upsilon\varsigma$). Удалось также получить это вещество, повидимому, в виде чистых кристаллов;⁴ по данным авторов, 1,0 этого

¹ W r e d e, Zeitschr. f. Physiol. Chemie, 1924—1926.

² Zoth u. Pregl, Pflüg. Arch., 1896—1898; H a n d o v s k y u. Hintner, Pflüg. Arch., 1929, Bd. 223.

^{3*} А. А. Лихачев и М. П. Николаев, Сравнительная оценка активности тестикулярных препаратов (тестикулярной жидкости, спермина и спермоля) по исследованию на изолированных органах. Лен. мед. журн., 1926, № 4. То же по-немецки: Zeitschr. f. d. Ges. exp. Med., 1926, Bd. 211.*

⁴ B u t e n a n d t, D. med. Woch., 1929, Nr. 52; D o i s y, Journ. Biol. Chem., 1930, vol. 87; D o i s y u. T h a y e r, ibid., 1931. Менформон встречается также в моче у здоровых и в крови больных раком мужчин: L a q u e u r и сопр., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 119, u. Arch. f. Gynäk., 1930, Bd. 141; ср. также Silberstein и сопр., Zeitschr. f. Krebsf., 1932, Bd. 35; D i n g e m a n s e, de Jongh, K o b e s u. L a q u e u r, D. med. Woch., 1930; M a r r i a n u. H a s - l e n d, Bioch. Journ., 1932, Bd. 26.

вещества отвечает 30 млн. М. Е. и, следовательно, доза $\frac{10^{-7}}{3}$, т. е. одна мышинная единица, впрыснутая инфантильной или кастрированной самке мыши, вызывает отличительные признаки *течки*, именно — гиперемию половых частей и своеобразное, легко определяемое *изменение эпителия влагалища*. Кроме того, при повторном введении происходит весьма примечательный рост матки, труб и молочных желез.



Рис. 28. Матка нормального кролика весом в 550 г (слева) и матка кролика того же помета и того же веса (550 г), которому в течение недели впрыскивались липоиды плаценты (по Trendelenburg'у, Hormone, 1929).

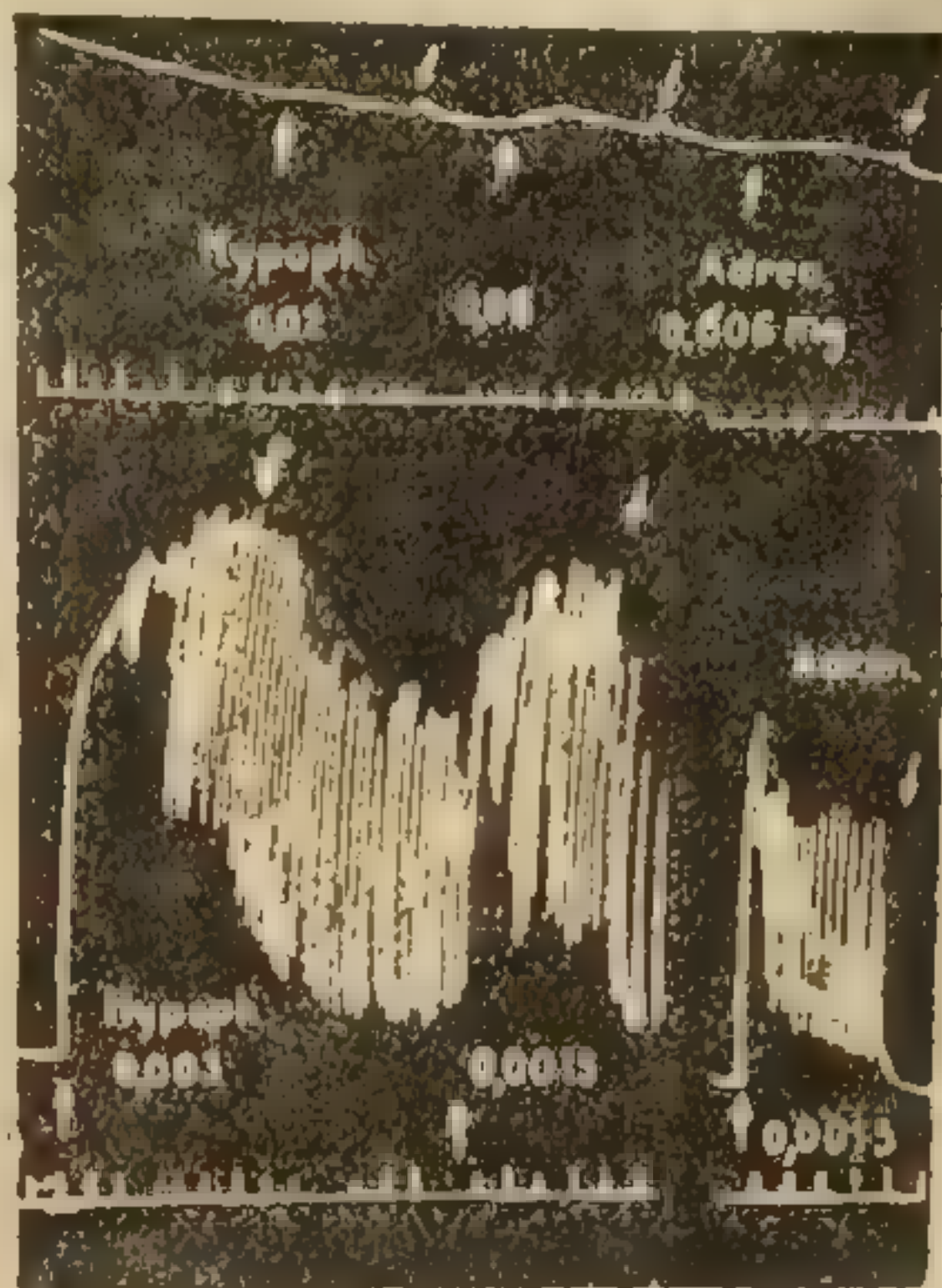


Рис. 29.

Сверху — чувствительность к различным ядам изолированной матки кролика весом в 550 г; внизу — чувствительность к различным ядам изолированной матки кролика того же помета весом в 550 г, которому в течение одной недели впрыскивались липоиды плаценты (по Trendelenburg'у).

Наряду с этим и реактивность *небеременной* матки, ее чувствительность к различным ядам в высокой степени усиливается предварительной обработкой этим гормоном¹ (ср. рис. 28, 29).^{2*}

Вероятно, в corpus luteum и в placenta имеется еще кроме того, *липидный*, маслоподобный гормон, который усиливает не столько *течку*, сколько *рост* половых органов.

Одновременно этот гормон желтого тела подавляет овуляцию и таким образом на время своего действия вызывает бесплодие.³ Наконец в corpus luteum со-

¹ Miura u. Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 114. Обратное действие гормон оказывает на беременную матку; Knaus, Arch. f. Gynäk., 1930, Bd. 141. Ср. также Robson, Proc. phys. Soc., 1931, 4 июля.

^{2*} Этот гормон оказывает также очень сильное влияние на рост растений, что особенно ярко показали опыты Schoeller'a. Полезное действие унавоживания почвы в сельском хозяйстве несомненно зависит и от внесения в почву вместе с навозом и этого гормона. Цит. по E. Poulsen, Lehrbuch d. Pharmakologie, 10. Ed., S. 362.*

³ Haberlandt, Münch. med. Woch., 1921 u. 1927; Knaus, Pflüg, Arch., 1924, Bd. 203 и др.

держится еще и «мужской» гормон, т. е. такое вещество, которое, подобно гормону яичка, вызывает развитие мужских половых признаков,¹ что напоминает аналогичное «вирилизующее» действие гормона коры надпочечника.²

Комбинированным применением фолликулярного гормона и гормона желтого тела удастся устранить все явления выпадения у совершенно кастрированных женщин.

Указанные гормоны получили большое значение в качестве лекарственных веществ: при введении их как перорально, так и парэнтерально удастся возбудить еще не развившуюся или патологически заторможенную или климактерически прекратившуюся половую деятельность (менструация и т. д.) и разбудить отсутствующую или угасшую функцию.³ Число применяемых для этого более или менее очищенных гормональных препаратов велико. Кроме уже названных нужно упомянуть новариал (Novarial), гогивал (Hogival), гормовар (Hormovar).

Методы стандартизации для оценки силы этих гормонов подробно описаны М. К о с h m a n n 'ом.⁴

Стандартизованные продажные препараты: унден (Unden) — экстракт яичника, эруген (Eugen) — экстракт яичка, лютрен (Lutgen) — экстракт желтого тела.

Кроме женского полового гормона — фолликулина (Folliculin) — существует еще другой гормон, обладающий своеобразным усиливающим влиянием на половые органы. Это гормон передней доли гипофиза,⁵ имеющийся в продаже под названием пролана (Prolan), префизона (Praephyson), прегормона (Praehormon).⁶ Уже в 1908 г. хирург Н. С u s h i n g наблюдал в опытах на собаке, что после удаления гипофиза атрофируются яички и яичники, т. е. что для их нормального развития и функции необходим инкрет гипофиза. Затем оказалось, что пролан возбуждает половую деятельность подобно менформону, фолликулину и т. п., следовательно усиливает менструальные явления, однако с той существенной разницей, что он действует так только на не кастрированное, но еще инфантильное животное, т. е. лишь косвенно, приводя в движение фолликулярный или тестикулярный аппарат животного,⁷ в известной степени являясь стимулирующим агентом для дремлющих или еще неразвитых, незрелых половых органов.⁸ Пролан (префизон и т. п.) действует только парэнтерально и является веществом, легко разрушаемым нагреванием

¹ Steinach u. Kun, Pflüg. Arch., 1931, Bd. 227; действие на рост волос и на кровь: Н. Kurz u. Н. Burchardt, Pflüg. Arch., 1932, Bd. 230.

² Holmes, Quart. Journ. of Med., 1924, vol. 18; литература у М. Goldzieher, The Adrenals (Надпочечники), New York 1929; ср. также Rowntree a. Ball, Mayo Clinic. Proceedings, 1931, vol. 6.

³ Steinach s. corp., Wien. Akad. Ber., 1927, Nr. 26.

⁴ М. Kochmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1935, Bd. 177.

⁵ Longa. Evans, ср. Evans, Harwey Lecture, 1924.

⁶ Zondek, Kl. Woch., 1930, Nr. 6, 9, 26; Aschheim, med. Welt, 1930, Nr. 14.

⁷ Steinach u. Kun, Wien. Akad. Ber., 1928.

⁸ B. Zondek u. Aschheim, Kl. Woch., 1927, Nr. 6.

и химическими воздействиями. Уже в самых ранних стадиях беременности пролан отдается гипофизом в больших количествах в кровь и тогда может быть легко обнаружен в моче беременных, благодаря чему он является одним из самых достоверных признаков начальной беременности. Он стимулирует деятельность щитовидной железы,¹ чем объясняется известный гипертиреоз беременных.

К обнаруживающимся при половом созревании вторичным половым признакам, связанным с внутренней секрецией половых желез, относится также и развитие специфической чувствительности некоторых низших центров нервной системы, связанных с функцией размножения. Например рефлексы, ведущие к эрекции, зависят в первую очередь от психических процессов. Они могут быть усилены или заторможены с коры большого мозга, а с другой стороны — они вызываются и периферическими раздражениями.

Центр эрекции заложен в нижнем отделе сакральной части спинного мозга. Чисто рефлекторно он возбуждается раздражениями наружных половых органов через *n. pudendus communis* и посылает через *n. erigentes* центробежные импульсы, действующие на гладкую мускулатуру и сосуды *penis'a*.² Вероятно этот сакральный центр эрекции находится еще и под рефлекторным воздействием, зависящим от степени наполнения мочевого пузыря и семенных пузырьков. Парасимпатическому центру эрекции антагонистичен заложенный в поясничном отделе спинного мозга симпатический центр, иннервирующий вазоконстрикторы половых органов. Когда тонус люмбального отрезка спинного мозга ослабевает, усиливается тонус сакральной части и тем самым центра эрекции.

Возбудимость рефлекторного центра, заложенного в поясничной части, повидимому, повышается **иохимбином**,³ алкалоидом из западноафриканской коры иохимбе (*Yochimbe*), причем это действие вызывается такими дозами, которые еще не влияют (пателлярный рефлекс) на рефлекторную возбудимость других центров сакрального отдела мозга.⁴ Одновременно это средство вызывает периферическое расширение сосудов, действуя на самую стенку их, особенно сосудов наружного полового аппарата (ср. стр. 614). Количество крови,

¹ Ср. т. II, стр. 106, Grab, Eitel u. Loeser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 167, H. 3/4.

² Ср. L. R. Müller, D. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1901, Bd. 21, u. D. Arch. f. kl. Med., 1912, Bd. 107, S. 113.

³ О иохимбине и изомерном α -иохимбине см. H. Kreitmair и Merks Ber., 1928, S. 22. В *Corynanthe Iochimbe* содержится еще много близких по составу оснований; найдены алло-изо-альфа- и бетаиохимбины и др. Сравнительные фармакологические исследования: E. Hesse u. I. Langer, Med. Kl., 1931, Nr. 42, там же литература. Химия: Hahn, Ber. D. chem. Ges., 1927—1930; Warnat, ibid., 1926—1931; по Fournеаи иохимбин химически идентичен с квебрахином: Ref. Chem. Zbl., 1914, Bd. I, S. 986. Противоположный взгляд см. Spiegel, Berlin, D. chem. Ges., 1915. Тождественность фармакологически доказана H. Kreitmair и др. Алкалоид квебрахо, аспидоспермин, наоборот — совершенно иное вещество. Ср. Cow, Journ. of Pharm. a. Ther., 1914, vol. V, Nr. 4.

⁴ Fr. Müller, Arch. intern. de Pharm. et de Ther., 1907, vol. 17, p. 81;

вытекающей из *v. dorsalis penis*, увеличивается, но и остальные артериальные сосуды претерпевают изменения вследствие того, что иохимбин парализует в них симпатические окончания вазоконстрикторов, подобно тому как это известно для эрготоксина. Вследствие этого адреналин после предварительного введения достаточного количества иохимбина вызывает вместо сужения сосудов их расслабление¹ (стр. 616). Другие так называемые *Aphrodisiaca* способствуют также наступлению эрекции благодаря местному расширению сосудов; например на чувствительном раздражении слизистых мочевого тракта, сопровождающемся расширением сосудов, основано действие кантаридина и других веществ, вызывающих воспалительное раздражение при их выделении с мочой.²

В ближайшей нервной и химической связи с половым аппаратом находятся функции *грудных желез*. Их рост у женских особей наступает во время половой зрелости. Указанные выше женские половые гормоны усиливают рост и функцию молочных желез.³

Начало секреции молока после родов также регулируется химически возбуждающими веществами. Повидимому здесь действует выпадение тормозящего влияния, исходящего от веществ, усиливающих рост плода.⁴ Однако удалось доказать и наличие *млекогонных* веществ и экстрактах плаценты, внутривенное введение которых повышает секрецию молока. У кормящих рожениц подкожное введение экстрактов плаценты⁵ давало хорошие результаты. Экстракты гипофиза тоже, повидимому, действуют млекогонно.⁶

В остальном секреция молока регулируется многочисленными нервными влияниями и зависит от разнообразных рефлексов (половых, раздражения сосанием). Но иннервация и работа молочной железы отличны от других желез, и, например, типичный для желез яды пилокарпин не действует на молочную железу.⁷ Во всяком случае секреция молока зависит в первую очередь от состояния питания. Лекарственным средством, усиливающим секрецию молока, является мочеви́на.⁸ Иод, наоборот, тормозит эту секрецию.

Установлен с достоверностью переход в молоко⁹ многих чуждых организму веществ. В женском молоке были найдены иод и бром, салициловая кислота и

¹ Rothlin, *Revue de Pharm. et de Ther. exp.*, 1930, vol. 2.

² О методе определения *Aphrodisiaca* измерением истечения семени у наркотизированных котов см. H. Kreitmair, *Bürge-Festschrift*, Basel 1932.

³ Ср. об этом Halban, *Arch. f. Gynäk.*, 1905, Bd. 75, S. 353.

⁴ D'Errico, *La pediatria*, 1910, Nr. 4; Basch, *Monatsh. f. Kinderheilk.*, 1909, Bd. 8, и Lederer u. Pribram, *Pflüg. Arch.*, 1910, Bd. 134, S. 531; Schaffer a. Mackenzie, *Proc. Royal. Soc.*, 1911, vol. 84, u. *Quart. Journ. of exp. Physiol.*, 1911, vol., 4, p. 305.

⁵ Pok, *Wien. med. Woch.*, 1922, Nr. 27.

⁶ B. L. Hilla. Sutherland Simpson, *Proc. Soc. f. exp. Biol. and Med.*, 1914, vol. 12, Nr. 30; Pal, *D. med. Woch.*, 1916, Nr. 34.

⁷ Hammerbacher, *Pflüg. Arch.*, 1884, Bd. 33, S. 228.

⁸ Völitz, Dietrich u. Jantzen, *Bioch. Zeitschr.*, 1922, Bd. 130, S. 323.

⁹ Более старые данные: G. Lewald, Breslau 1857, в сводке у Suchardt, *Arzneimittellehre*, 1858.

антипирин, далее мышьяк и ртуть.¹ Равным образом доказано выделение с молоком спирта и эфира,² а также морфина и атропина. Скополамин после инъекции матери может быть найден в первые дни в молоке.³ Количество переходящих в молоко чуждых организму веществ в большинстве случаев невелико, но при большой чувствительности детского возраста к ядам, например к морфину, и малое содержание яда имеет значение.

В смысле передачи молоком защитных веществ грудному ребенку важное значение имеет доказанное выделение с молоком антитоксинов.⁴

В то время как при лечении заболеваний слизистых оболочек полового тракта⁵ надо исходить из тех же фармакологических точек зрения, как и при лечении других слизистых оболочек, фармакология движений матки требует специального рассмотрения.⁶

Матка, как и кишка, находясь *in situ* или в изолированном виде, производит самопроизвольные более или менее правильные ритмические движения, обнаруживая также и колебания своего тонуса.⁷ Сокращения, начинаясь от труб, пробегают к влагалищу, следовательно их можно сравнить с перистальтикой. Движения можно регистрировать графически у органа *in situ*,⁸ а также и на изолированной матке, поддерживаемой в состоянии переживания в насыщенном кислородом рингеровском растворе.⁹ Это показывает, что факторы автоматического движения заложены в самой матке. Реактивность матки по отношению к фармакологическим средствам и гормонам очень изменчива в зависимости от ее физиологического состояния. По мере начинающейся и развивающейся беременности, при которой желтая ткань яичника и выделяемые ею гормоны сильно увеличиваются, двигательная возбудимость матки и ее чувствительность к адреналину и питуитрину падают, с тем, чтобы резко подняться к концу беременности.¹⁰

Согласно новым исследованиям, ни в человеческой,¹¹ ни в кроличьей¹² матке нет ганглиозных клеток, но зато имеется необычайно богатая внутримышечная нервная сеть. Pl. utero-vaginalis является скоплением ганглиев, расположенным периферически, но вне стенки матки (сплетение Frankenhäuser'a). Движения матки, как и других

¹ Busiga, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1907, Bd. 4, S. 398.

² Так, Gramén (Acta chirurg. Scand., 1922, доп. 1) нашел в молоке наркотизированных женщин ту же концентрацию эфира, что и в крови.

³ Holzbach, Münch. med. Woch., 1907, Nr. 25.

⁴ Ehrlich, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., 1922, Bd. 12.

⁵ О выделении слизистой оболочкой матки веществ, введенных парентерально или per os (салициловая кислота, иодистый натрий), см. Joachimovits, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 97, S. 202.

⁶ Фармакологические наблюдения на матке у живого животного через окно брюшной стенке: E. Ludwig u. E. Lenz, Zeitschr. f. Geb. u. Gynäk., 1924, Bd. 87; по рентгеновской тени при наполнении иодипиновым маслом: Schübel u. Teschendorf, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 128.

⁷ К физиологии движений матки см. Holste, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 96, S. 1.

⁸ Kurdinowski, Engelmann's Arch. f. Physiol., Suppl., 1904, S. 323.

⁹ Kehrер, Arch. f. Gynäk., Bd. 81, u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 58, S. 366.

¹⁰ Knaus, Arch. f. Gynäk., 1930, Bd. 141.

¹¹ Dahl, u. L. R. Müller'a: Die Lebensnerven, Berlin 1924, S. 342.

¹² Sukemata Ogata, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1921, vol. 18, p. 185.

автономно иннервируемых органов, регулируются возбуждающими и тормозящими импульсами центральной нервной системы. Однако вследствие сложности анатомических соотношений и значительных функциональных различий нервных аппаратов матки у различных видов животных остается еще много неясного относительно влияния на нее различных нервов. N. hypogastricus, выходящий из gangl. mesenter. inferius, и многочисленные волокна, отходящие от самого нижнего отрезка пограничного ствола, снабжают матку симпатической иннервацией, n. pelvici (erigens), происходящий из II—IV крестцовых корешков и отдающий волокна также и к прямой кишке, пузырю и наружным половым органам, снабжает матку парасимпатической иннервацией. N. hypogastricus несет к сосудам матки сосудосуживающие волокна, а n. pelvici — расширяющие.

При раздражении n. hypogastrici, у отдельных видов животных берет перевес двигательное возбуждение, у других сначала наступает торможение и лишь потом — движение.¹ При раздражении n. pelvici тоже начинаются движения матки,² но это происходит от раздражения при этом присоединившихся к n. pelvici в области таза волокон n. hypogastrici. Токсикологические данные говорят за то, что матка, наряду со своей симпатической иннервацией, усиливающей движения и реагирующей на адреналин, получает от парасимпатического нерва не только тормозящие импульсы, но также и двигательные; это видно из того, что и группа парасимпатически возбуждающих ядов может вызвать движения.

В остальном возбудимость автономных концевых нервных аппаратов переживающей матки в высокой степени зависит от ионного равновесия и питательной жидкости.³ Это указывает на то, что большую роль при реакции живого органа на яды может играть колеблющееся содержание физиологически действующих катионов. Но из-за различия реакции матки разных видов животных эти отношения еще неясны.⁴

Среди ядов для парасимпатических нервных окончаний пилокарпин давно известен как средство, возбуждающее родовые боли.⁵ По этой причине его применение противопоказано у беременных. Сходно действуют физостигмин и холин, усиливая движения и тонус матки.⁶ Атропин действует на неподготовленную (воздействием ядов *) матку тормозящим образом только в больших дозах,⁷ но уже самые малые

¹ Langley a. Anderson, Journ. of Physiol., 1895, vol. 19.

² Röhrig, Virch. Arch., 1879, Bd. 76, S. 1, u. Fehrer, Beiträge zur vergleich. u. exp. Geburtskunde (Сообщение по сравнительному и экспериментальному акушерству), Giessen 1864. Иннервация беременной и небеременной кроличьей матки: Bun-I-schi Hasama, Pflüg. Arch., 1931, Bd. 229.

³ Cp. Spiro, Schweiz. med. Woch., 1921, Nr. 20, а также Turolt, Arch. f. Gynäk., 1922, Bd. 115, S. 600; Kochmann u. de Veer, Kl. Woch., 1923, Nr. 32, S. 1513.

⁴ Cp. S. Loewe в Bethe's Handb. d. Physiol., 1926, Bd. 14, S. 526.

⁵ Cp. Brennecke, Berl. kl. Woch., 1880, S. 122; Kleinwächter, Arch. f. Gynäk., 1878, Bd. 13, S. 280; Harnack u. H. Meyer экспериментально установили наличие движений матки in situ после внутривенного введения пилокарпина (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1880, Bd. 12, S. 366); Kehler (ibid., 1908, Bd. 58, S. 366) наблюдал возбуждающее действие на изолированной матке кошки; Sugimoto (ibid., 1913, Bd. 74, S. 27) — на морской свинке.

⁶ Backmann, Pflüg. Arch., 1921, Bd. 189, S. 261.

⁷ Cp. Schindler, Arch. f. Gynäk., 1909, Bd. 87, S. 607; E. Ludwig u. E. Lentz. см. выше.

дозы устраняют повышение ритма и тонуса, вызванное возбуждающими парасимпатическими ядами. Атропин может также успокоить возбуждение матки, вызванное экстрактами гипофиза, но не никотином и адреналином.

Токсикологический интерес представляет возбуждающее родовые боли действие *никотина*, так как — в форме настойки табака — он применялся, особенно в прежнее время, для изгнания плода.

В эксперименте матка реагирует на никотин различно, в зависимости от вида животного, а также от наличия или отсутствия беременности. На изолированной матке небеременной кошки сначала наблюдается торможение, а потом возбуждение, а на беременной — сразу возбуждение. Однако на изолированную матку морской свинки никотин не влияет,¹ в то время как внутривенное введение вызывает у целого животного сокращения, которые поэтому надо отнести к вторичному действию (сокращение сосудов) или к месту воздействия вне органа.

По отношению к *адреналину* матка проявляет, в зависимости от вида животного и состояния органа, резкие различия в реакции. Многочисленные исследователи наблюдали на изолированной матке кролика сильнейшие тетанические сокращения.² На изолированной матке морской свинки получалось в большинстве случаев только торможение. На мышечных полосках из человеческой матки от адреналина наступало возбуждение.³ Тот факт, что беременный орган реагирует иначе, чем небеременный, впервые наблюдали на кошке.⁴ На беременной матке адреналин вызывает возбуждение, а на небеременной — торможение. Это изменение реакции при беременности согласуется с (аналогичным *) изменением результата раздражения симпатических волокон, проходящих в n. hypogastricus.

Раздражение n. hypogastrici вызывает у небеременной кошки торможение, а у беременной — возбуждение.⁵

Адреналин может применяться как сильное маточное средство, но он вытеснен *препаратами гипофиза*. Так как адреналин очень быстро разрушается в тканях, то очевидно, что при подкожном введении до матки достигает только небольшая часть дозы. Однако при значительном повышении чувствительности матки в период поздней беременности и этого малого количества достаточно для вызывания и усиления сокращений, а при некоторых условиях даже и для возникновения тетануса матки. Для местного обескровливания при кесаревом сечении пользовались инъекцией адреналина в матку.

¹ Sugimoto, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1913, Bd. 74, S. 27.

² Ср. Kurdinowsky, Arch. f. Physiol., 1904, дополн.; Kehler, Arch. f. Gynäk., 1908, Bd. 81, S. 162; Tate et Clark, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér., 1921, vol. 26, p. 103.

³ Ср. Sugimoto, см. выше; Adler, Arch. f. kl. Med., 1914, Bd. 14, S. 283, и Turolt, Arch. f. Gynäk., 1922, Bd. 115, S. 600. Kochmann, на оборот, наблюдал (Kl. Woch., 1923, Nr. 32, S. 1513) и на матке морской свинки почти всегда возбуждающее действие после прибавки адреналина. На матке in situ после внутривенного введения адреналина всегда наступают сильные сокращения, которые можно объяснить сужением сосудов и анемией.

⁴ Cuschny, Journ. of Physiol., 1906, vol. 35, p. 1.

⁵ Langley a. Anderson, Journ. of Physiol., 1895, vol. 19, p. 71, и Dale, ibid., 1906, vol. 34, p. 163.

Для усиления родовой деятельности во время периода изгнания плода, а также для борьбы с послеродовыми кровотечениями лучше всего действующими оказались **экстракты гипофиза**. Давно известно, что экстракты из задней части гипофиза, т. е. из глиозной ткани *pars nervosa*, возбуждают матку, особенно беременных животных, до максимального сокращения и способны сделать ее более чувствительной к раздражениям.

Экстракты задней доли содержат, как правило, заметные количества сильно возбуждающего матку гистамина, о котором речь будет в дальнейшем изложении (ср. стр. 336); однако это вещество по сравнению с собственно деятельным началом задней доли не имеет особого значения, потому что даже далеко не вполне очищенный экстракт гипофиза действует на матку в двадцать раз сильнее равного по весу количества гистамина.¹ За последнее время удалось получить собственно действующий гормон задней доли не только свободным от гистамина, но и в виде почти чистого тартрата: этот гормон оказывает на матку в 1000—1200 раз более сильное действие, чем гистамин.²

Однако и это, как казалось, изолированное в чистом виде вещество на самом деле не таково, а поддается разложению, причем один гормон действует почти исключительно на матку, а действие второго почти полностью может быть сведено к повышению кровяного давления и тормозящему влиянию на диурез. Первый назван **окситоцином** (*Oxytocin*)³ или **питуцином** (*Pitocin*), а второй — **вазопрессином** (*Vasopressin*) или **пипрессином** (*Pitressin*).

Повышающее кровяное давление и тормозящее диурез действие пипрессина будет рассмотрено в фармакологии кровообращения и диуреза, но и здесь уместно отметить и подчеркнуть это действие, потому что оно присуще всем применяемым фармацевтическим препаратам задней доли гипофиза, проявляясь параллельно их действию на матку,⁴ а потому, как и последнее, может быть использовано для биологической оценки (стандартизации на живом животном или органе).⁵

Имеются в продаже и применяются во врачебной практике экстракты задней доли гипофиза, более или менее очищенные от балластных веществ. Таковы питуитрин (*Pituitrin*), питугландоль (*Pituglandol*), гипофизин (*Hypophysin*), питуиган (*Pituigan*), физормон (*Physormon*), гипофен (*Hypophen*), тимофизин (*Thymophysin*). Тимофизин (смесь питуитрина с экстрактом *gl. thymus*) у человека и живот-

¹ Abel, Rouiller a. Geiling, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1922/23, vol. 20—22.

² Abel, Harvey Lect., 1924; Bugbee a. Kamm, Endocrinol., 1928, vol. 12.

³ *ὀξύτοκος* — средство для ускорения родов.

⁴ Ср. W. Lampe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 115.

⁵ За международную единицу действия принято количество действующего на матку гормона, заключающееся в полумиллиграмме порошка «Vögtlin'a», который получается обработкой свежей задней доли гипофиза ацетоном. 1,0 порошка соответствует 6,4 г сырой железы; ср. Knaffl-Lenz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 135; об «антидиуретической» валоризации ср. Molitor u. Pick, а также сводку Trendelenburg'a: «Die Hormone», Berlin 1929; об определении с помощью меланофорной реакции ср. W. O. Fenn, Journ. of Physiol., 1924, vol. 59.

ного се
По спос
sin) и
и тоне
биологи
физа ра
только
слизист
ций).

В к
раты
Sesa
грибка
Грибок
темноф
образн

Спо
демии
кость
эпидем
1868 г
в 1907
злаков
перейт
равлен
Разли

Из
форма)
на все
и поно
характ
типичн
клонич
туры,
нервно
больны
ружен
споры
детей.

Е
также
сколь
ферич
местах
иногда

1
2
3
плодо
колос
4

ного сенсibiliзирует матку к гормону так же, как экстракт плаценты.¹ По способу действия окситоцину соответствуют *гипофизин* (Hypophysin) и *орастин* (Orasthin), а вазопрессину — *вазофизин* (Vasophysin) и *тонефин* (Tonaphin). Сила действия может быть установлена только биологической стандартизацией. Все препараты задней доли гипофиза разрушаются пищеварительными ферментами,² и поэтому вводятся только парэнтерально (подкожно, внутривенно), а также и через слизистую носа и рта (в виде нюхательных порошков или пульверизаций).

В качестве средства при родах с давних пор применяются препараты маточных рожек.

Secale cornutum — спорынья — представляет собой склероций грибка *Claviceps purpurea*, вызывающего заболевание многих злаков. Грибок, особенно в сырые годы, развивается на цветах ржи,³ образуя темнофиолетовые тельца длиной 30—40 мм, толщиной 3—4 мм, веретенообразной формы, немного изогнутые и с продольными бороздами.

Спорынья в прежние времена очень часто вызывала тяжелые эпидемии эрготизма. Даже в последние десятилетия, несмотря на легкость определения спорыньи в хлебе, все же наблюдались еще такие эпидемии в различных культурных государствах (например в 1867—1868 гг. в Восточной Пруссии, в 1894 г. — в Nanterre во Франции, в 1907—1908 гг. в Венгрии и ряд эпидемий в России). При обработке злаков вместе со спорыньей в хлеб и мучные пищевые изделия может перейти до 6—10% спорыньи, а уже примесь в $\frac{1}{2}$ —1% вызывает отравления. Эпидемические заболевания бывают двух различных типов. Различают гангренозную и судорожную формы эрготизма.

Изменчивая картина *ergotismus spasmodicus* или *convulsivus* (судорожная форма) начинается с ощущения онемения пальцев рук, распространяющегося на все тело. Затем развиваются расстройства желудочно-кишечного тракта, рвота и поносы и, наконец, типические судороги. Судороги очень болезненны, носят характер тонический, особенно выражены в сгибателях конечностей и ведут к типичным контрактурам («злая корча»); в конце концов к ним присоединяются клонические судороги эпилептиформного характера, длящиеся часами. Контрактуры, а с ними и результаты тяжелых последующих поражений центральной нервной системы (явления, сходные с *tabes*’ом, отупление) держатся долго. В калебных, а также в молоке женщин, получавших спорынью как лекарство, обнаружено присутствие ядовитых начал спорыньи, и очень вероятно, что отравление спорыньей является частой причиной эпидемической тетании и тетании грудных детей.⁴

Ergotismus gangraenosus — гангренозный эрготизм («антонов огонь») часто также начинается с мурашек и онемения в пальцах, рвоты и поноса. Через несколько дней наступают типичные явления гангрены. Кожа на пораженных периферических частях тела принимает сине-черный цвет, эпидермис на пораженных местах приподнимается, может наступить сухая гангрена пальцев рук и ног, иногда также ушей и носа. Развитие гангрены и процесс ее отграничения (от здо-

¹ J. Kosa k a é, Zeitschr. f. Geb. u. Gynäk., 1922, Bd. 85.

² Thørgе, Bioch. Journ., 1926, vol. XX.

³ В цветах ржи появляется склероций грибка, представляющий собой форму плодоношения, а самый грибок паразитирует во всем растении — от корня до колоса.

⁴ Fuchs u. Wasicky, Wien. kl. Woch., 1915, Nr. 19 u. 25.

ровой ткани *) сначала сопровождаются очень сильными болями («священный огонь»), а позже наступает полная потеря чувствительности. Причиной гангрены, которую можно экспериментально вызвать на гребне петуха и на пяточке у свиньи продолжительным введением действующего начала спорыньи, считают изменения сосудов, и именно — их первичное длительное сужение и вторичное перерождение эндотелия с тромбозами.

При этих массовых заболеваниях очень часто наблюдали выкидыши и преждевременные роды. На этом основании уже в XVII веке начали применять спорынью как вещество, возбуждающее родовые схватки. Вследствие неправильного применения это средство скоро стало вызывать недоверие к себе, и к концу XVIII столетия вызвало не только возражения, но и запрещения его употребления, пока в начале XIX столетия оно не было снова введено в терапию.

Опыт, приобретенный при наблюдениях эрготизма, указывает, что для обеих форм эпидемии общим является одно и то же действующее начало спорыньи, от которого зависит возбуждение матки. Кроме того, при *ergotismus gangraenosus* на первый план выступает действие на сосуды, а при *ergotismus convulsivus* — судорожное действие. Возникает вопрос, вызываются ли эти заболевания тем же веществом, которое действует на матку. Выяснение этого, а также приготовление действующего начала в чистом виде, и изучение его отношения к другим сопутствующим действующим веществам спорыньи очень долго затруднялось легкой разрушаемостью носителя специфического действия спорыньи.¹

Носитель специфического действия спорыньи был описан одновременно как *эрготоксин* (*Ergotoxin*)² и как *гидроэрготинин* (*Hydroergotinin*).³ В виде свободного основания он не кристаллизуется, но был получен в виде кристаллических солей. Особенно осторожными химическими методами удалось позднее изолировать из спорыньи *эрготамин*, кристаллизующийся в виде свободного основания.⁴ В свежей спорынье содержится до 2% эрготамина. Он или идентичен с эрготоксином (или гидроэрготинином) или же очень близок к нему по химической природе.⁵ На изолированной матке оба обнаруживают характерное для спорыньи длительное действие с наличием скрытого периода. Прибавление к омывающей жидкости в разведении даже 1 : 20 млн. вызывает повышение тонуса и ускорение ритма движений. Малые дозы заметно повышают кровяное давление, причем в этом случае действие является периферическим — оно направлено на гладкую мускулатуру сосудов. После больших доз эрготамина или эрготоксина наблюдается, вследствие паралича симпатических нервных окончаний, «извращенная реакция» при раздражении фарадическим током п. *splanchnici* или при инъекции адреналина: вместо обычно происходящего при этом повышении кровяного давления наступает понижение.

Это происходит не вследствие извращения функции сосудосуживающих нервов, как это считали некоторые авторы (Bayliss, The vasomotor system —

¹ Об истории исследования спорыньи см. K o b e r t, Studien a. d. Pharm. Inst., Dorpat 1889, Bd. I, и прекрасную исчерпывающую монографию G. B a r g e r, Ergot. a. Ergotism, London 1931.

² B a r g e r u. K a r r, Chemical News, 1906, vol. 94, p. 89; B a r g e r a. Dale, Bioch. Journ. 1907, vol. 2, p. 210; Dale, Journ. of Physiol., 1906, vol. 34, p. 163.

³ K r a f t, Arch. f. Pharm., 1906, Bd. 244, S. 336.

⁴ S p i r o u. Stoll, Schweiz. med. Woch., 1921, Nr. 23 u. 31. О различии действия эрготамина и эрготоксина см. E. R o t h l i n, Kl. Woch., 1933, Nr. 1.

⁵ Dale u. S p i r o, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 95, S. 337.

Сосудодви
одновременно
дилатации
толковани

Хар
может б
и бород
одышка

Экст
сфацилин
понимани

Эрго
единяю
он — н
содерж
матку
которые
эргота
образу
и гниен
основа
амин,
тов сп
гих бе
из сос
нием

Т
стенн

1
2
3
u. PH
Аск
m a r

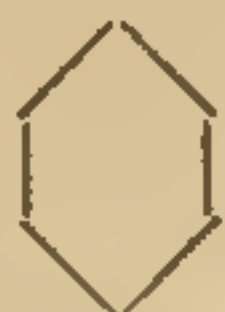
Сосудодвигательная система, 1923), но вследствие исключения констрикторов и одновременного возбуждения идущих вместе в splanchnicus парасимпатических дилататоров¹ фарадическим током или адреналином. Правильность подобного толкования доказывают наблюдения над сосудами носа.²

Характерная для длительного действия спорыньи гангрена также может быть вызвана эрготамином; у петуха она получается на гребне и бородачке одновременно с другими симптомами отравления (атаксия, одышка и т. д.).

Экстракты спорыньи, получившие названия корнутаина, сфацелотоксина, сфацелиновой кислоты, хризотоксина, имеют только историческое значение для понимания старых, давно потерявших значение исследований над спорыньей.

Эрготамин является составной частью спорыньи, повидимому соединяющей в себе все стороны действия исходного вещества, но все же он — не единственное действующее начало. В экстрактах спорыньи содержится еще много других веществ, оказывающих действие на матку и на кровяное давление, а потому им обладают и те экстракты, которые по способу их приготовления почти или совсем не содержат эрготамин. Это действие вызывается продуктами разрушения белка, образующимися в грирке в процессе обмена веществ или при брожении и гниении экстрактов. Особенно действительны два растворимых в воде основания — параоксифенилэтиламин, или тирамин, и имидазолилэтиламин, или гистамин. Они были выделены как составные части экстрактов спорыньи, но содержатся также среди продуктов гниения и других белков веществ. Они образуются как протеиногенные амины из соответствующих аминокислот — тирозина и гистидина отщеплением CO_2 .

ОН.



$\text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot (\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$

Тирозин

ОН



$\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$

Оксифенилэтиламин
или тирамин

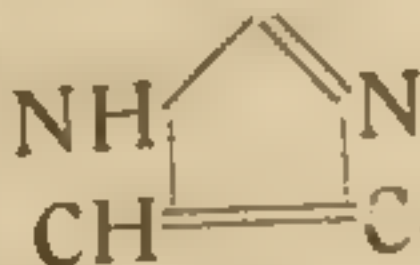
CH



$\text{CH} = \text{C} - \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$

Гистидин

CH



$\text{CH} = \text{C} - \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$

β -Имидазолилэтиламин
или гистамин

Тирамин действует вообще на гладкие мышцы, в особенности на стенки сосудов, вызывая сокращения. У беременной матки он повы-

¹ Cp. Ken Kuré, Über den Spinal-parasympathicus, Basel 1931, S. 47.
² H. B. van Dyke, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 27.
³ Barger a. Dale, Journ. of Physiol., 1909, vol. 38; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 61, S. 113; Journ. of Physiol., 1911, vol. 40, p. XXXVIII; Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1910, Bd. 65, S. 504; Ackermann u. Kutscher, Zeitschr. f. Biol., 1910, Bd. 54, S. 387.

шает тонус и ритм и действует сосудосуживающе также и через центральную нервную систему. ¹ Гистамин тоже возбуждает большую часть гладкой мускулатуры. При всяком состоянии матки он вызывает сильные сокращения ² как на изолированном органе, ³ так и *in situ* после внутривенного введения даже минимальных доз ($\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{2}$ мг на кошку). ⁴ Однако остальные стороны действия спорыньи несвойственны ни тирамину, ни гистамину. В свежей спорынье алкалоиды гниения содержатся, повидимому, только в очень малых количествах. Не решен вопрос, повышают ли синергетически эти малые количества действие эрготамина. В пользу такого характера действия говорит то, что, по мнению многих исследователей, эрготамин действует слабее, чем некоторые экстракты спорыньи.

В больших дозах гистамин понижает кровяное давление. Как будет указано в фармакологии кровообращения (на стр. 617 и след.), у большинства видов животных образуется благодаря судороге сосудов легких и печени преграда для кровенаполнения большого круга. Вследствие этого изменения и распределении крови гистамин является вызывающим шок ядом. ⁵ Вместе с тем он вызывает сильное расширение капилляров кожи и тем самым — *резкое покраснение*. ⁶ Впрочем его находят в селезенке как нормальную составную часть. ⁷

Спорынья содержит, кроме того, не считая углеводов и жирных масел, еще целый ряд фармакологически менее активных веществ, например лейцин, ⁸ далее урацил (Uracil), пентаметилендиамин, тетраметилендиамин, бетаин (Betain), холин и агматин (Agmatin). Для определения присутствия спорыньи в хлебе и муке важное значение имеет светлокрасная краска кислотного характера, склеритрин (Sclererythrin), находящаяся в сыром препарате в виде солей кальция и магния вместе с другими красками. Она переходит из подкисленных водных растворов в эфир и легко может быть определена спектроскопически или химически.

Приведенный обзор фармакологии спорыньи показывает, что, вероятно, настоящим носителем ее специфического действия является *эрготамин*, но рядом с ним имеются и другие вещества, как, например, протеиногенные амины, которые в той или иной степени участвуют в действии спорыньи.

Новые исследования деятельных составных частей спорыньи привели к следующим данным. Кроме *неспецифических* протеиногенных

¹ B a r g e r a. W a l p o l e, Journ. of Physiol., 1909, vol. 38, p. 343; M a y o r u. W i k i, Rev. méd. de la Suisse romande, 1913, vol. 33, n° 9; T a i n t e r a. C h a n g, Journ. Path. a. exp. Ther., 1927, vol. 30; сокращение сосудов под влиянием тирамина есть результат прямого действия на мышцы, и кокаин, введенный подкожно, его тормозит.

² D a l e a. L a i d l a w, Journ. of Physiol., 1910, vol. 41, p. 318; *ibid.*, 1911, vol. 43, p. 182; 1920, vol. 52, p. 355; F ü h n e r, Therap. Monatsh., март 1913; исчерпывающая монография — F e l d b e r g u. S c h i l f, Berlin 1930.

³ S u g i m o t o, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1913, Bd. 74. S. 27.

⁴ F r ö h l i c h u. P i c k, *ibid.*, 1913, Bd. 71, S. 23.

⁵ M a u n t n e r u. P i c k, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 97, S. 306; Münch. med. Woch., 1915, Nr. 34.

⁶ A b e l a. G e i l i n g, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1924, vol. 23; крапивница; E p p i n g e r, Wien. med. Woch., 1913, Nr. 23.

⁷ D a l e a. D u d l e y, Journ. of Physiol., 1929, vol. 68.

⁸ B u c h h e i m, Arch. d. Pharmazie, 1875, Bd. 2; B a r g e r u. D a l e, *ibid.*, 1906, Bd. 244, S. 550.

аминов тирамина и гистамина, а также ацетилхолина, ¹ в спорынье (не во всех ее сортах) содержатся:

1) *нерастворимые* в воде основания, а именно: а) эрготамин (Ergotamin) $C_{33}H_{35}N_5O_5$ и изомерный с ним, почти не действующий эрготаминин (Ergotaminin), молярное соединение обоих — сенсибамин ² (Sensibamin), обладающий действием такого же характера; ³ б) эрготоксин (Ergotoxin) $C_{35}H_{39}N_5O_5$ и изомерный с ним почти недействительный эрготинин (Ergotin); в) эргоклавин (Ergoclavin), обладающий тем же действием, что эрготамин; ⁴

2) *растворимые* в воде основания, а именно — эргобазин (Ergobasin) $C_{19}H_{23}O_2N_3$ ⁵ и вероятно идентичный с ним эргометрин (Ergometrin); ⁶ также эргостетрин (Ergostetrin) и эрготоцин (Ergotocin). ⁷ Все эти специфические основания спорыньи являются эфироподобными соединениями лизерговой кислоты $C_{16}H_{16}O_2N_2$. ⁸

Фармакологическое действие эрготамина и эрготоксина очень сходно, но не одинаково (E. Rothlin, Kl. Woch., 1933, Bd. 12). Оба сходным образом вызывают сокращения матки, гангрену петушиного гребня, и оба тормозят все стимулирующие воздействия п. sympathici. Per os они мало действительны. Только растворимый в воде эргобазин (эргометрин) обнаруживает действие на матку также и после приема per os. Правда, действие это несколько более короткое, чем у упомянутых выше оснований, но сильное и быстро наступающее. По всей видимости, из всех препаратов спорыньи это наиболее ценное терапевтическое средство для вызывания потуг.

Эрготамин (в виде виннокаменной соли, гинерген — Gynergen), а также эрготоксин расширяют благодаря торможению симпатического нерва менингеальные сосуды и таким образом могут прекратить ангиоспастическую мигрень, ⁹ подобно амилнитриту, но на более длительный срок. У голубей уже в дозах 0,3—0,5 мг на 1 кг он вызы-

¹ Dale u. Evins, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1914.

² A. Stoll, Schweiz. med. Woch., 1935, Nr 45.

³ Rössler u. Unna, Arch. of exp. Path. u. Pharm., 1935, vol. 179.

⁴ W. Küssner, Mercks J. Ber., 1933; Kreitmair, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 76.

⁵ Фармакология: E. Rothlin, Schweiz. med. Woch., 1935, Nr 39; химия: A. Stoll et E. Bachard, Bull. Sc. Pharm., Paris 1935, n° 5.

⁶ H. Dale, реферат, Schweiz. med. Woch., 1935, Nr 37; A. Stoll, ibid., Nr 45.

⁷ Kharasch с сотр., Journ. Amer. chem. Soc., 1935, vol. 75; он же в Science (N. Y.), 1935, I. Формула эрготоцина $C_{21}H_{27}N_3O_3$.

⁸ W. Jacobs a. L. C. Craig, Science, 1935, vol. 82.

⁹ E. Trautmann, Schweiz. med. Woch., 1933, Nr 23; W. G. Lennox с сотр., Journ. Pharm. a. exp. Ther., 1935, vol. 53. У кошки такое гиперемизирующее действие эрготоксина может вызвать резкое возбуждение вместе с сильнейшим миозом: A. Gilman, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1934, vol. 31; но при промыве барьера между кровью и спинномозговой жидкостью инъекцией эрготамина в боковой желудочек оглушается симпатический центр бодрствования и наступает сон, так же, как, наоборот, сон наступает и при возбуждении парасимпатического центра сна вследствие соответствующей инъекции ацетилхолина (ср. В. В. Dikshit, Proc. Phys. Soc., Journ. Physiol., 1934, vol. 83).

вает рвоту, чем можно воспользоваться для стандартизации препарата.¹

Из протеиногенных аминов *гистидин*, повидимому, постоянно находится в моче беременных. ■ Уже упоминалось, что это вещество может предотвратить возникновение язв желудка и кишечника.

Тирамин обладает ядовитым действием, очень сходным с влиянием «позднего яда» (*Spätgift*), образующегося при стоянии кровяной сыворотки.³ Хроническим отравлением собак удается с его помощью получить типический нефросклероз.⁴

Для практического применения препаратов спорыньи необходимо, чтобы они обладали единообразным действием и допускали точную дозировку; однако все экстракты содержат колеблющееся количество действующих веществ.⁵ При легкой разлагаемости спорыньи и сам исходный сырой продукт обладает изменчивой силой действия. Запасы его должны быть ежегодно обновляемы, так как спорынья сильнее всего действует перед созревaniem ржи, а при хранении сила ее действия постепенно убывает в течение года до $\frac{1}{7}$ — $\frac{1}{8}$.⁶ Отсюда понятна потребность в биологической проверке силы действия. Для этого по большей части пользуются действием на изолированную матку. Однако если для сравнения принять только возбуждение ритма и тонуса, то получается сумма действия эрготамина и протеиногенных аминов.⁷ В противоположность этому, разработанный *Broom* и *Clark*⁸ метод использует специфическое свойство эрготамина или эрготоксина — извращать действие адреналина.

После предшествующего применения специфических алкалоидов спорыньи (эрготамина или эрготоксина *) адреналин, вместо обычного действия — сокращения изолированной матки кролика — вызывает у беременного животного торможение, а у небеременного, по меньшей мере, выпадает всякое возбуждение. Так как для извращения или снятия действия определенного количества адреналина требуется определенное количество указанных алкалоидов спорыньи, нужно только установить силу действия на контрольный препарат адреналина и стандартного препарата эрготамина для того, чтобы определить на нем извращающую силу испытуемого экстракта.

Для оценки содержания и протеиногенных аминов в препаратах спорыньи лучше всего пригодна матка морской свинки (спустя несколько недель после последнего помета); сравнивают влияние испытуемого препарата на тонус и ритм с действием известного препарата.⁹ Для физиологической валоризации пользовались также действием на матку *in vivo* и на кровяное давление.¹⁰

¹ C. C. Lieb u. M. G. Mulinos, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1934, vol. 51.

² R. Kapeller—Adler, Klin. Woch., 1934, Nr 1.

³ H. Freund, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1936, H. 180.

⁴ L. Paunz, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1933, Bd. 91.

⁵ Sp. J. Mahn u. M. Reinert, Biochem. Zeitschr., 1925, Bd. 163.

⁶ Kehrер, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 58, S. 366.

⁷ Содержание гистамина в спорынье составляет 1—2,6 мг%. Об извлечении ацетона см. Forst u. Weege, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 117.

⁸ Broom a. Clark, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1923, vol. 22, p. 59; ср. G. Pattee a. E. Nelson, Journ. of Path. a. exp. Ther., 1929, vol. 36.

⁹ Holste, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 101, S. 36.

¹⁰ Dale, Journ. of Physiol., 1906, vol. 34, p. 163; Wood a. Hofer, Arch. of Intern. Medicine, 1910, vol. 6, p. 388.

Понятно, что при многочисленности начал, действующих на отдельные исследуемые объекты, действующая сила экстрактов может оказаться различной, в зависимости от взятого контрольного объекта.¹

Валоризация препаратов спорыньи по действию на петушинный гребень, присущему, по современным взглядам, только специфическим алкалоидам, может показать легкую разрушаемость этих начал. Повидимому² гангрену можно вызвать только спорыньей, собранной в первые месяцы после жатвы, уже в ноябре действие спорыньи сомнительно. В марте же, предшествующем новой июльской или августовской жатве, действие совершенно исчезает.

Реакция переживающей (изолированной) матки или ее части показывает *периферическое действие* спорыньи. После больших доз повышение тонуса переходит и на изолированном органе в длительное сокращение. С этим согласуется эффект на матку внутривенной инъекции. Действие на мускулатуру сосудов также периферическое и направлено или на самые мышцы или на окончания сосудосуживающих нервов.

В акушерстве препаратами спорыньи не пользуются для усиления родовых схваток во время родов, так как опасаются тетанического сокращения матки и смерти плода (вследствие асфиксии *). Спорынью применяют в послеродовом периоде после отхождения плаценты для остановки кровотечения, а также против других более поздних кровотечений у родильниц. Получаемый результат некоторые относят за счет самостоятельного сокращения сосудов матки под влиянием спорыньи. Однако сокращение мускулатуры матки уже само по себе благоприятствует остановке кровотечения, потому что сосуды матки охвачены петлями маточной мускулатуры, и так как они проходят через орган в косом направлении, они суживаются сокращением мускульных волокон на большом протяжении, благодаря чему могут образоваться тромбы.³

Этим объясняется благоприятное действие спорыньи именно на маточные кровотечения, в то время как действие ее на кровотечения другого рода очень неверное.

Спорынью дают внутрь в виде порошка в дозах по 0,3—1,0 (по ФVII высшие дозы *Secale cornutum* на прием 1,0, в сутки 5,0, Extr. *Secalis cornuti fluidum* 1,0 и 3,0*), а также в виде Infusum или в форме официального Extractum *Secalis cornuti fluidum* (по 10—30 капель pro dosi). Неповрежденные, тщательно отобранные и высушенные над известью склероции лучше всего сохраняют свое действие в сухом виде и должны быть превращены в порошок перед самым употреблением. Для подкожного или внутримышечного введения, наряду с официальным Extractum *Secalis cornuti*, уступающим в действии другим препаратам, применяют еще гинерген (Gynergen Sandoz) — раствор эрготаминартрата. Гинерген не

¹ Cronyn a. Hendersen, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1909, vol. 1, p. 203.

² Robert u. Grünfeld. Arb. d. Pharm. Inst., Dorpat 1892, Bd. 8, S. 109.

³ Sp. Neu, Med. Kl., 1908, Nr 15; Münch. med. Woch., 1909, Nr 50; Schick ele, Monatsschr. f. Geb. u. Gynäk., 1914, Bd. 39, S. 290.

вызывает раздражения при подкожном введении и допускает точную дозировку. Он оказался очень полезным при атонических кровотечениях после родов¹ в дозах в $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ см³, что соответствует $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{4}$ мг эрготаминтартрата. Как побочное действие наблюдались в отдельных случаях позывы на рвоту и рвота, судороги в икрах и поносы.² Действенными началами *клавипурина* (*Clavipurin Gehe*) являются также специфические алкалоиды. Из очищенных экстрактов теперь часто применяется *секакорнин* (*Secacornin Roche*).³ Дальше нужно назвать эрготин (*Ergotin Bonjean* и *Wernich*) и *эрготитрин* (*Ergotitrip Kahlbaum*). Усиление родовых схваток после подкожного введения хороших препаратов начинается через 20—30 минут, достигает максимума приблизительно через час и длится дольше, чем действие экстрактов гипофиза.

Вместо протеиногенных аминов спорыньи применяли также смесь синтетически приготовленных тирамина и гистамина. Под названием *тенозина* (*Tenosin*) продается смесь 2 мг тирамина и 0,5 мг гистамина в 1 см.⁴

Синтетически полученный *гравитол* (*Gravitol*), диэтиламиноэтиловый эфир метоксиаллилфенола, обладает действием, очень сходным с эрготамином, и применяется так же, как последний. Таблетки по 0,025 или 1% раствор парэнтерально.⁵

И в других препаратах встречаются вещества, действующие на матку; так, например, еще не достаточно химически охарактеризованное вещество *бурсал* (*Bursal*) из *Capsella bursa Pastoris*.⁶ Травя оказывается то деятельной, то недейственной, а потому полагают,⁷ что действующие вещества происходят из паразитирующего на ней гриба — *Cystopus candidus*. В *Verbena officinalis* имеется полученный в кристаллическом виде гликозид вербеналин,⁸ который не получил практического применения несмотря на типичное действие его на изолированную матку.

Как средство, усиливающее родовые потуги, которое можно применять и в период раскрытия зева матки, надо рассматривать и *хинин*. Он тоже действует периферически, так как его действие проявляется и на переживающем органе.⁹ В противоположность большим разведениям, повышающим тонус, высокие дозы вызывают расслабление. После повторных доз по 0,5—1,0 *Chinini hydrochlor.* (до 3,0 в сутки) обычно наблюдается значительное ускорение и уси-

¹ Turolt, Med. Kl., 1923, Nr 33.

² Körting, Kl. Woch., 1923, Nr 25.

³ Herff u. Hell, Arch. f. Gynäk., 1912, Bd. 97, S. 329; Rüb sam en u. Kliegemann, Zeitschr. f. Geb. u. Gynäk., Bd. 72, S. 274.

⁴ Holste, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1918, Bd. 19, S. 483.

⁵ Eichholtz, Münch. med. Woch., 1928, Nr 30.

⁶ Gröber, Therap. Monatsh., 1915, S. 256.

⁷ Heffter u. Zondek, Kl. Woch., 1922, Nr 10; такой же взгляд поддерживают Wiechowsky u. Halphen, ibid., 1922, Nr. 16; Seel, Münch. med. Woch., 1924, Nr 21, S. 676. О клиническом действии см. Franz., ibid., 1922, Nr 46.

⁸ Holste, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1918, Bd. 19, S. 483.

⁹ Kurdinowski, Arch. f. Gynäk., 1906, Bd. 78, S. 34; E. Kehrger, ibid., 1906, Bd. 81; Zanda, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér., 1910, vol. 20.

ление потуг. Рекомендуют как очень действительное средство внутримышечные и внутривенные инъекции хинина.¹ Усиление хинином родовых потуг, повидимому, продолжается дольше, чем после питуитрина.

Чтобы понизить чрезмерную возбудимость матки и задержать преждевременные роды, можно воспользоваться папаверином.² Такое же значение имеют для акушерской практики морфин и опий. Наркотики ряда алкоголя и хлороформа действуют на матку только в таких дозах, которые были бы уже смертельны для нервной системы.³ Морфин и опий в малых дозах, правда, очень мало влияют на тонус и движения матки; однако большие дозы опия могут успокоить преждевременно или судорожно сокращающуюся матку.

Часто применяемый в акушерстве для заглушения родовых болей (или воспоминаний о них) сон-наркоз (Dämmerschlafnarkose), вызываемый инъекцией хлористоводородного морфина (0,012) с бромистоводородным скополамином (0,5 мг), может очень замедлить родовую деятельность, а также подвергнуть опасности дыхание новорожденного. Для периода раскрытия зева рекомендовали как неопасное и хорошо ослабляющее боль средство⁴ свечи с белладонной, а для периода изгнания — пантопон внутрь 0,015 г, скополамин — 0,5 мг.

* Обезболивание нормальных родов приобрело в СССР широкое распространение. Большую роль в научной разработке и пропаганде методов обезболивания родов сыграли работы проф. Л у р ь е с сотрудниками (Свердловск). Приказ Народного комиссариата здравоохранения РСФСР от 5 декабря 1935 г. предусматривает ряд мер к широкой научной разработке вопроса, а также для организованного распространения обезболивания родов как в городе, так и в деревне.

Главными особенностями акушерского обезболивания по сравнению с хирургическим является, с одной стороны, его продолжительность, а с другой — отсутствие требования полного наркоза с потерей сознания, рефлексов и расслабления как гладкой мускулатуры матки, так и поперечнополосатой, участвующей в процессе изгнания плода (С к р о б а н с к и й).⁵ Ввиду специфического характера задачи предложено очень большое число различных фармакологических и иных (например гипноз) методов обезболивания родов.

Общий наркоз такими средствами, как хлороформ или эфир, применим лишь на некоторый относительно короткий период родов, а закись азота, допускающая более длительное применение, у нас пока еще не добывается в значительных размерах. Нарцилен (очищенный ацетилен) и этилен опасны, так как легко воспламеняются со взрывом. Другие фармакологические методы состоят в применении различных общих и местных обезболивающих в виде:

¹ Halban u. Köhler, Wien. med. Woch., 1914, S. 164; Werner, Monatsschr. f. Geb. u. Gynäk., 1918, Bd. 48, S. 309, u. Zbl. f. Gynäk., 1919, S. 405.

² Ср. Pahl, D. med. Woch., 1914, S. 164; Pohl, Berl. kl. Woch., 1914, Nr 50; Halban, Österr. Ärztezg., 1914, S. 97.

³ Saito, Zeitschr. f. die ges. exp. Med., 1924, Bd. 41, S. 570.

⁴ Sellheim, Ther. d. Gegenwart, 1932, Nr 8.

⁵ К. С к р о б а н с к и й, Краткое руководство по обезболиванию нормальных родов, 1936.

1) свечей, содержащих Extr. Belladonn. (0,04—0,06), Morph. hyd. (0,015) или Pantopon (0,03), Antipyrin (0,3) и др.;

2) ликеров, принимаемых рюмками per os, например скопан (Rp.: Pantoponi 0,015, Scopolamini hydrobromici 0,0005, Glycerini 1,0, Spirit. Vini rect. 5,0, Syrupi simpl. ad 30,0. D. S. Однократная доза) или лумпан (Rp.: Luminali 0,1, Spirit. Vini rect. 5,0, Solve et adde Pantoponi 0,01, Antipyrini 0,4, Aq. dest. 20,0, Sir. simpl. ad 30,0. D. S. Однократная доза); per os применяется также и паральдегид (3,0) в водном растворе с сиропом;

3) подкожных впрыскиваний Morphini hydrochl. 0,01, не редко с предшествующим непосредственно впрыскиванием 33% раствора Magnesii sulfurici — 3 см³;

4) клизмы с эфиром, хлоралгидратом, паральдегидом и пр., каковы, например, клизмы, применяемые при пользовании способом Гватмея (2-я фаза — Rp.: Chinini hydrochlorici 0,6, Alcoholi 8,0, Aetheris sulfurici 70,0, Olei olivarium 120,0) или особо рекомендуемый проф. С к р о б а н с к и м так называемый препарат С (Rp.: Paraldehydi 5,5, Amyleni hydrati 2,0, Chlorali hydrati 1,5, Luminali 0,1, Aq. dest. ad 75,0; перед введением нагревать на водяной бане); или препарат D (рецепт — см. ниже схему акушерско-гинекологической клиники I Ленинградского медицинского института).

Дальнейшими фармакологическими методами являются: новокаиновая анестезия, люмбальная (субарахноидальная) или сакральная (супрадуральная), причем первый из этих методов удлиняет роды, второй не всегда дает хорошие результаты (С к р о б а н с к и й). Иногда применяются инфильтрационная анестезия наружных половых частей и анестезия п. pudendi, могущие играть роль добавочных методов. Наконец как на заслуживающий особого внимания дополнительный метод необходимо указать на местное обезболивание зон Геда, т. е. участков кожи живота, приобретающих особую чувствительность во время родовых болей.

В качестве примеров приведем схемы: З и г е л я, первой акушерско-гинекологической клиники I Ленинградского медицинского института проф. С к р о б а н с к о г о и схему проф. М а л и н о в с к о г о и проф. Л у р ь е.

Схема Зигеля построена следующим образом:

1. Начало	— 0,00045	скополамина	+ 0,5	см ³ амнезина
2. Через $\frac{3}{4}$ часа	— 0,00045	"	+ 0,5	"
3. " $1\frac{1}{2}$ "	— 0,00015	"	+ 0,5	"
4. " $2\frac{1}{2}$ "	— 0,00015	"	+ 0,5	"
5. " $3\frac{1}{2}$ "	— 0,00015	"		
6. " $4\frac{1}{2}$ "	— 0,00015	"	+ 0,5	"

и далее каждый час 0,00015 скополамина и каждые 3 часа 0,00015 скополамина + 0,5 амнезина.

При этом необходимо пользоваться свежеприготовленным раствором скополамина (0,003 : 10,0), который может сохраняться не более пяти дней. Если взять 1,5 см³ этого раствора, то пациентка

Сокращенная схема обезболивания нормальных родов, применяемая в первой акушерско-гинекологической клинике проф. К. К. Скробанского I Ленинградского медицинского института им. акад. Павлова

Период открытия		Период изгнания		Дополнительные методы	Рецепты
До сглаживания шейки	после сглаживания шейки	начало	вторая половина		
а) Свеча № 1	а) 1-я фаза метода Гватмея; после нее:	а) 1-я фаза Гватмея (у первородящих)	а) Скопан	а) смазывание кожи живота раствором ментола или	<p>Свеча № 1: Rp.: Extr. Belladon. 0,04 Pantoponi 0,03 Antipyrini 0,3 Butyr. Cacao q. s. M. f. suppos. Морфин: Rp.: Sol. Morph. muriat. 1% 10,0 D. S. 1,0 под кожу Пантопон: Rp.: Sol. Pantoponi 2% 10,0 D. S. Подкожно 1,0 1-ая фаза метода Гватмея: Rp.: Sol. Magnes. sulf. 33% 20,0 D. S. Инъекция 3,0 и Rp.: Sol. morph. muriat. 1% 1 см³ или раствор пантопона 1 см³ Паральдегид: Sol. Paraldehyd. 8 см³ в 45 см³ физиологического раствора с прибавлением щепотки соды per clysm. Предпочтительнее препарат D: Rp. Paraldehydi 5,4 Chlor. hydr. 1,5 Urethani 2,0 Antipyrini 1,0 Spir. vini rect. 10,0 Aq. dest. 75,0</p>
б) Антипириин 0,3 или аспирин 0,5 или в) 1-я фаза метода Гватмея	б) Паральдегид в клизме или в) Препарат D или	б) Анестезия зон Геда	б) Пантопон под кожу	б) эфиром пополам со спиртом в) кокаиновый тампон во влагалище	
г) Морфин или пантопон под кожу	г) 2-я фаза Гватмея д) В конце периода открытия — вскрытие плодного пузыря	г) Люмпан д) При медленном течении родов паральдегид, препарат D или 2-я фаза Гватмея	в) Наркоз à la reine преимущественно хлор-этилом г) Закись азота	г) синий свет	

Если в нашем распоряжении нет ни паральдегида, ни препарата D, лучшим методом является 2-я фаза Гватмея.

В смесь добавляется раствор люминала 0,1 в 5,0 Spir. vini rectific.
 Рецепты — скопан, люмпан-ликеры и 2-я фаза Гватмея см. выше, в тексте

получит 0,00045 скополамина; 0,5 см³ соответствует 0,00015 скополамина. З и г е л ь употреблял скополамин Штрауба, более совершенный, чем обычный скополамин, и амнезин — комбинацию наркофина с хинином.

Проф. С к р о б а н с к и й пользовался в своей практике американским скополамином, заменяя амнезин или морфином или пантопоном.

При применении этого метода иногда наблюдались явления возбуждения у рожениц и остановка дыхания у родившегося и уже закричавшего ребенка.

Противопоказания для применения хлоралгидрата: заболевания сердечной мышцы (миодегенерация, ожирение, миокардит), декомпенсированные пороки сердца, острые инфекционные заболевания (грипп) или недавно перенесенные инфекции.

Для клизм Гватмея: болезни кишечника, особенно нижних его отделов, болезни почек, печени, диабет и болезни дыхательных путей.

Для скопана: выраженные заболевания желез внутренней секреции.

Для наркоза à la reine: заболевания дыхательных путей.

Для хлороформа: заболевания сердца.

Схема проф. М. Малиновского и проф. А. Лурье (по инструкции по проведению обезболивания нормальных родов)

А. В период раскрытия

- 1) Хлоралгидрат в клизме по 1,0 (одному грамму) не более 3,0 (трех граммов) за весь родовой акт.
- 2) Свеча с белладонной — 0,015—0,02 (от пятнадцати до двадцати миллиграммов).
- 3) Пантопон — не свыше 0,01 (одного сантиграмма).
- 4) Сернокислая магнезия — 25% раствор 1—2 раза по 3—5 см³.
- 5) Атропин (1:1000) 0,5—1,0 (от пяти дециграммов до одного грамма раствора 1:1000).

В. В период изгнания

- 1) Анестезия новокаином зон Гедэ (0,12—0,25%) до 300,0 раствора.
- 2) Скопан по следующей прописи:
Rp.: Pantoponi 0,015 (пятнадцать миллиграммов)
Scopolamini hydrobromici 0,00025 (четверть миллиграмма)
Spir. vini. rectific. 5,0
Glycerini 1,0
Sirupi simpl. ad 30,0
M.D.S. Однократная доза.

С. Период пререзывания головки

1. Анестезия промежности препаратами новокаина (1/2% или 1/4% раствор).
2. Эфирно-ингаляционный наркоз.

Перечисленные выше средства на протяжении всего периода родов могут быть применены в различных комбинациях — в зависимости от индивидуальных особенностей роженицы, от характера и

продолжительности родового акта и от обеспеченности квалифицированной врачебной помощью.

Противопоказания: болезни сердца, легких, печени, почек, желез внутренней секреции.

Обезболивание родов проводится врачом и по его назначению. *

Наряду с прямой реакцией матки, вызываемой ядами, заслуживают внимания и *непрямые* воздействия на нее. Сюда относятся изменения возбудимости заложенных в поясничном отделе спинного мозга центров двигательной иннервации матки. Они находятся в зависимости от высших центров, например коры большого мозга, и подвергаются рефлекторному воздействию со многих мест, между прочим со слизистой носа.¹ Сюда же относится такое не прямое воздействие, как задушение, возникающее в связи с расстройством дыхания и вызывающее временные сокращения матки. Так же действует анемия центров при общем сужении сосудов или расстройствах распределения крови.

С токсикологической точки зрения видно, что химическое раздражение слизистой кишечника одновременно с его перистальтикой вызывает рефлекторно и движения матки.² *Драстические* слабительные, например алоэ, поэтому влияют на матку не только путем увеличения притока крови к тазовым органам, но также и рефлекторно — в связи с раздражением кишки вызывают сокращения, могущие привести к аборту. То же справедливо и для других изгоняющих плод средств, каковы: эфирные масла из *Tanacetum vulgare* (пижма), *Tuja occidentalis* и *orientalis*, *Taxus baccata*, *Juniperus Sabina* (можжевельник), *semen Myristicæ* (мускат), *Apiol* (апиол),³ а также алоин и *Aloë carenis*. Почти все эти средства вызывают гастроэнтерит и одновременно могут вызвать изгнание плода. В то время как, по наблюдениям одних авторов, здесь имеет место и прямое действие на матку,⁴ другие⁵ наблюдали после эфирных масел, входящих в народные abortивные средства, только расслабление матки, что заставляет думать о не прямом действии. Не выяснено действие и других народных abortивных средств,⁶ как, например, *Anthemis nobilis* (римская ромашка) и *Crocus sativus* (шафран). Не объяснено также и появление маточных кровотечений, абортов и преждевременных родов после больших доз салицилатов.⁷

¹ O. Fliess, Die Beziehung zwischen Nase u. weibl. Geschlechtsorganen (Отношение между носом и женскими половыми органами), Leipzig u. Wien 1897; A. Schiff, Festschrift f. Chrobak, 1903, S. 374.

² E. Kehler, Arch. f. Gynäk., 1910, Bd. 90, S. 169.

³ Апиол (Apiol) — камфора из петрушки, добавляемая из Ol. Petroselinii, употребляется как abortивное средство, часто фальсифицируется (до 50%) очень ядовитым эфиром трикрезолфосфорной кислоты, вызывающим полиневриты. Ср. v. Itallie, Harmsma u. v. Esveld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 165; E. Gross u. A. Grosse, ibid., 1932, Bd. 168; о том же Jagdhold, D. med. Woch., 1932, Nr 16.

⁴ Prochnow, Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thér., 1911, vol. 21, p 287.

⁵ Redemann, Inaug.-Diss., Göttingen 1918.

⁶ Ср. об этом монографии Lewin, Fruchtabtreitung (Изгнание плода), Springer, 1921.

⁷ Binz, Berl. kl. Woch., 1923, S. 985.

Для борьбы с ненормальными менструальными кровотечениями применяют препараты гидрастиса и котарнина. Гидрастин из *Hydrastis canadensis* и солянокислый продукт его расщепления гидрастинин ($\text{Hydrastinin } \text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$) — внутрь по 0,01—0,05 — тоже обладают периферически возбуждающим действием на матку. Оба алкалоида, особенно гидрастинин, вызывают также общее сокращение сосудов и повышение кровяного давления, вероятно обусловленное как периферическим действием на сосуды, так и центральным возбуждением вазомоторов. Совершенно сходное действие на матку оказывает и котарнин, который получается расщеплением алкалоида опия-наркотина и который нужно рассматривать как метоксигидрастинин. Его действие на матку, обуславливающее сокращение, имеет, как у гидрастина, точку приложения на периферии. Солянокислая соль котарнина известна под названием *стиптицина* (*Stypticinum*), фталевокислая — под названием *стиптола* (*Styptol*). Эти препараты часто применяются против маточных кровотечений (дозы — 0,05—0,1 в таблетках). Так как аномалии менструаций (*metropathia haemorrhagica*) в большинстве случаев зависят от расстройства функции яичников, применение маточных средств в этих случаях, собственно говоря, не обосновано.

¹ K e h r e r, Monatsschr. f. Geb. u. Gynäk., 1907, Bd. 26, S. 709; F a l k, Ther. Monatsh., 1896, S. 28; M a r f o r i, Arch. i. exp. Path. u. Pharm., 1890, Bd. 27, S. 161.

Усл
при кр
крови
ностью
скорос
кровоо
тельств
колебл
часть
синуса
(селезе
при на
гическ
поток
Пр
услови
сердца
в то в
ежеми
бания
В о
получ
В
вание
и пре
(кожа
такая
следст
все кр
У
функ
облас
чения
на со
боте

ФАРМАКОЛОГИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

ОБЩАЯ ЧАСТЬ

Условия скорости тока крови и состояния кровяного давления при кровообращении определяются тремя факторами: количеством крови и ее распределением, работой сердца и состоянием и деятельностью сосудов. От взаимного соотношения этих факторов зависит скорость, с которой данное количество крови проходит весь круг кровообращения. Однако при этом надо особенно учитывать то обстоятельство, что из всего имеющегося в теле количества крови некоторая колеблющаяся и, при известных условиях, весьма значительная часть ее не участвует в кровообращении, а задерживается в венозных синусах и капиллярных пазухах способных к сокращению органов (селезенка, печень, также легкие и кожные покровы) с тем, чтобы при надобности самостоятельно или искусственно — под фармакологическим воздействием — временно быть выжатой в движущийся поток крови.¹

При рассмотрении отдельных сосудистых областей мы можем условно принять, что циркулирующее количество крови и работа сердца — величины постоянные, т. е. одинаковые для всех органов, в то время как третий фактор — состояние сосудов — подвергается ежеминутно, соответственно потребности органов, местным колебаниям.

В общем можно сказать, что орган при физиологических условиях получает тем больше крови, чем сильнее он работает.

В организме все время происходит взаимно связанное регулирование распределения крови между различными сосудистыми областями и прежде всего между сосудами внутренностей и периферии тела (кожа, мышцы, мозг).² Если при нарушениях распределения крови такая компенсаторная регуляция отсутствует, то механические последствия неправильного распределения крови распространяются на все кровообращение, действуя и на сердце.

Уже этот первый обзор условия кровообращения показывает, что функция сердца находится в зависимости от того, что сосудистые области согласованно регулируют общую величину поперечного сечения кровеносных путей. С другой стороны, и работа сердца влияет на состояние сосудов, которые приспособляются к нагнетающей работе сердца, т. е. к его минутному объему.³

¹ См. в отделе Кровь, т. II, стр. 163 и прим. 7 и 8 (Литература).
² Dastre et Morat, *Système nerv. vasomoteur*, Paris 1884, p. 330.

³ Hensen, D. *Arch. f. kl. Med.*, 1900, Bd. 47.

Для того чтобы вся масса крови могла сохранять нормальное течение, в единицу времени через каждое поперечное сечение сосудистой системы должно протекать одинаковое количество крови, т. е. из венозных частей круга кровообращения должно в единицу времени возвращаться к сердцу столько же крови, сколько получает от сердца артериальная сеть.

Если это *равновесие нарушается*, то кровь должна скопиться в каком-либо месте. Такое расстройство может наступить в *обоих кругах*, легче всего в *местах перехода*: в большом кругу — в артериолах и капиллярах при переходе от артериального отдела к венозному, и в сердце — при переходе от венозного к артериальному. При токе крови из венозной системы через сердце в артериальную систему препятствием может явиться *недостаточная деятельность сердца*: если оно не воспринимает скопившуюся в больших венах кровь, то образуется *венозный застой*. Наоборот, при слишком малом давлении (наполнении) в больших венах кровь притекает к правому предсердию в недостаточном количестве, вследствие чего сердце мало наполняется и недостаточно энергично работает, и поэтому артериальное давление падает.

Следовательно всякие расстройства сосудистой системы оказывают влияние на сердце, и наоборот, сердечные расстройства влияют на сосуды. При таком *наслоении отдельных факторов* и взаимной зависимости одного от другого никогда не может идти речь об изолированном фармакологическом воздействии *только на сердце* или *только на сосуды*. Как патологические изменения, так и фармакологические воздействия всегда влияют на всю систему кровообращения.

Анализ фармакологических влияний на кровообращение

Экспериментальная фармакология кровообращения началась с изучения изменений, которые претерпевает *кровенное давление в аорте* под воздействием лекарств и ядов. Но *аортальное давление* есть только суммарный результат, определяемый как величиной работы сердца, так и общим сопротивлением сосудистой системы.

Даже при недостаточной деятельности больного сердца понижение давления наблюдается как исключение: благодаря компенсаторному сужению растянутых кровью сосудистых областей давление поддерживается на достаточной высоте, и этим достигается достаточная скорость тока в важных для жизни органах. Эта действующая в широких пределах регуляция аортального давления при односторонних изменениях отдельных факторов, от которых оно зависит, затрудняет понимание внутренней связи между действием лекарств и кровообращением, потому что никогда нельзя просто решить основной вопрос, лежит ли первичная точка воздействия в нервной системе, в сердце или в сосудах.

Решение может дать только подробный анализ *кровенного давления в опыте на животном*.

Если давление в аорте *падает*, то это может происходить или от

уменьш
же от у
ние аор
нутног
без того
случае,
мало кр
в левое
левый
нить ао
которы
вления
когда п
наполн
притока
расстро
кишечн
воротни
а также
наприм
что изм
каких
действи
углубл
нейших
стройст

Есл
рение с
ных и
станов
русла.
давлен
Ког
причин
лишил
или пе
будимо
центра
(п. spl
Есл
кровен

¹ D
F ü h n
med. W
u. Phar
² H
Zeitschr
Pick,
Pouls

уменьшения притока крови к крупным сосудам большого круга или же от уменьшения сопротивления сосудов. Недостаточное наполнение аорты и ее ветвей всегда является *результатом уменьшения минутного объема сердца*. Последний, однако, может стать недостаточным без того, чтобы сердце было повреждено действием яда, например в том случае, когда левый желудочек *получает* из легочных вен *слишком мало крови*. Так, препятствие для перехода крови из правого сердца в левое может получиться вследствие *спазма сосудов легких*, так что левый желудочек сокращается пустым и не может достаточно наполнить аорту. Таким образом спазм легочных сосудов под действием некоторых ядов, вызывающих шок, может явиться причиной падения давления в аорте.¹ Левый желудочек должен сокращаться пустым и тогда, когда *правое* сердце получает мало крови, потому что левый желудочек наполняется через посредство правого сердца. Такое уменьшение притока к правому сердцу может быть вызвано самыми различными расстройствами кровообращения. Препятствием для оттока крови от кишечника к сердцу может явиться *паралич* сосудов кишечника и воротных сосудов, что ведет к скоплению крови в этих областях, а также спазм *кишечных артериол* и капилляров или печеночных вен, например после введения ядов, вызывающих шок.² Отсюда ясно, что изменение аортального давления само по себе еще не дает никаких указаний о том, на какое место направлено токсическое воздействие, вызывающее нарушение кровообращения. Только путем углубленного исследования сердечной деятельности и состояния важнейших сосудистых областей можно решить, каким первичным расстройством вызвано падение давления в аорте.

Если причиной этого падения давления является *общее расширение сосудов*, в особенности паралич чрезвычайно растяжимых кишечных и печеночных сосудов, то нормальное давление может быть восстановлено искусственным уменьшением общего поперечника кровяного русла. Выяснить это можно путем *сдавления аорты*; тогда кровяное давление снова поднимается до нормы.

Когда таким опытом установлено, что расширение сосудов было *причиной падения кровяного давления*, нужно исследовать далее, что лишило сосуды их тонуса — пониженная деятельность *центрального* или *периферических* аппаратов. Для испытания периферической возбудимости служит электрическое раздражение сосудодвигательного центра в продолговатом мозгу или раздражение сосудистых нервов (n. splanchnicus).

Если *сужение* больших сосудов от действия яда вызвало *повышение кровяного давления*, то также требуется еще решить, чем оно обусло-

¹ Dale u. Laidlaw, Journ. of Physiol., 1910, vol. 41; 1919, vol. 52; Führer u. Starling, *ibid.*, 1913, Bd. 47; Mautner u. Pick, Münch. med. Woch., 1915, Nr 34; O. Eichler u. H. Mügge, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 159.

² H. Mautner u. E. Pick, Münch. med. Woch., 1915, Nr 34; Bioch. Zeitschr., 1922, Bd. 127, u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 142; E. P. Pick, Wien. kl. Woch., 1931, Nr 31; W. Bauer, H. H. Dale, L. T. Poulisson a. D. W. Richards, Journ. of Physiol., 1932, vol. 74.

влено: возбуждением *сосудодвигательных центров* или заложенных в стенке сосудов *периферических аппаратов*. Для выяснения того, имеет ли сужение сосудов периферическое или же центральное происхождение, может служить состояние кровяного давления после *перерезки шейной части мозга* под продолговатым или после местного воздействия новокаина на шейную часть спинного мозга.¹ Чтобы исключить и подчиненные сосудистые центры в спинном мозгу, нужно их разрушить механически. Центральные действующие яды, например стрихнин, при этих условиях уже не повышают кровяного давления. Если яд действует на аортальное давление и после такого выключения центральной иннервации, то следовательно он действует *периферически*, т. е. в самой стенке сосудов. Вещества наперстянки, адреналин, соли бария вызывают в этом случае значительное повышение кровяного давления.

Если расслабление сосудов исходит из вазомоторных центров, можно проследить постепенное понижение их возбудимости, применяя различные возбуждающие вещества. Вазомоторные центры сначала теряют свою *рефлекторную* возбудимость на раздражение чувствительных нервов. Затем постепенно перестают действовать химические раздражители центров. Для испытания возбудимости сосудосуживающего центра можно исходить из *опыта с задушением*, так как кровь при задушении возбуждает нормальные сосудодвигательные центры. Наконец при полном параличе сосудодвигательных центров *не действует и прямое электрическое раздражение продолговатого мозга*.

Если паралич сосудов периферического происхождения, то само собой понятно, что перечисленные способы раздражения сосудодвигательных центров оказываются недействительными. Однако в этом случае *не действует и раздражение самих сосудодвигательных нервов*. Если дело идет, как при мышьяковом отравлении, о периферическом параличе сосудов брюшных внутренностей, эффект от раздражения п. splanchnici становится все слабее по мере развивающегося действия яда.

Указанные опыты позволяют с достоверностью выяснить зависимость или независимость действия от центральной нервной системы; но зависит ли изменение кровяного давления исключительно от периферических изменений просвета сосудов или в от изменения работы сердца, мы этим путем не узнаем. Это может быть бесспорно решено только дальнейшим анализом, при помощи которого можно лучше разграничить действие на сердце и на сосуды.

Много раз пробовали исключить центральную иннервацию сосудов и возбудимость периферических вазомоторных аппаратов фармакологическим путем при помощи больших доз парализующего яда, например хлоралгидрата или амилнитрита^{2*} и затем уже исследовать действие повышающих кровяное давление

¹ P. Trendelenburg, Med. Klinik, 1929, Nr 41.

^{2*} Центральный паралич при хлоралгидрате и преимущественно периферический при амилнитрите; хотя, судя по опытам М. Николаева, в расширении сосудов от амилнитрита некоторых областей (ухо кролика) играет роль и центральный паралич. *

средств. Если может происходить так как действовавших нервов, и в таком случае

Если и в свете сосудов эффекта от объема крови можно видеть «окна» в створках частей проведения сionsmethode высших животных деятельности и частей сердца. Но в опыте безупречно крови, вы измерения тока крови объема у физически кулирующих деленное в Это—способ только для длительно быстро ок легкие, по все время нута на 5-

¹ * Кровь драта возм на сосудист

² R o y Heart 1910/1 Lehn d o n b e r g e r, F siol., 1906,

³ T i g o u. S c h w a r

⁴ N₂O-M Verh. d. Ge

всех соответ

a. G r o l l m a

G r o l l m a g e r u. H.

средств. Если повышение давления все-таки наступило, то заключали, что оно может происходить только от сердца. Эта постановка опыта, однако, не безупречна, так как действие второго яда может снять вызванный первым паралич сосудистых нервов, и заключение относительно действия исключительно на сердце будет в таком случае необоснованным. ^{1*}

Если изменение кровяного давления вызвано не изменением про- света сосудов, оно должно происходить от увеличения или уменьшения *эффекта от работы сердца на кровообращение*, т. е. от *минутного* объема крови. Резкие изменения силы и частоты сокращений сердца можно видеть у лягушки уже простым глазом после вырезывания «окна» в стенке грудной клетки. Более точные сведения о ритме отдельных частей сердца и тем самым о возникновении возбуждения и его проведении дает на лягушечьем сердце «метод подвешивания» (*Suspensionsmethode*). При неповрежденном кровообращении подопытных высших животных можно получить опорные пункты для оценки сердечной деятельности путем одновременной регистрации кровяного давления и сокращений сердца (регистрация сокращений отдельных частей сердца), *плетизмографией сердца* и тому подобными методами. ² Но в опыте на животном с неповрежденным кровообращением вполне безупречно можно определить собственно решающий фактор — объем крови, выталкиваемой сердцем за одно сокращение, только прямым измерением с помощью вставленных в аорту часов для измерения тока крови. ³ Для *некровавого определения минутного* или *пульсового* объема у человека может служить определение того количества чисто физически абсорбированного кровью газа, которое поглощается циркулирующей кровью подопытного лица ⁴ из точно известной и определенной время вдыхавшейся смеси этого газа и воздуха в газометре. Это — способ применения в случае стойких газов (N_2O , этилен, ацетилен) только для однократного прохождения крови через легкие, т. е. при длительности опыта лишь в 15—25 секунд. Если же газ в крови очень быстро окисляется, то кровь может (многократно *) протекать через легкие, поглощая каждый раз одинаковое количество газа, и сумма все время увеличивающееся, и длительность опыта может быть растянута на 5—10 минут. На этом основании клинически более применим

^{1*} Кроме того, при центральном параличе сосудодвигателей от хлоралгидрата возможно последующее поднятие давления от возбуждающего действия яда на сосудистые стенки. *

² Roy a. Adam, Philosoph. Transact., vol. 183, p. 302; A. R. C u s h n y, Heart 1910/1911, vol. 2; Cp. K n o l l, Ber. d. Wien. Akad. d. Wiss., 1880, Bd. 82; L e h n d o r f f, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 61, S. 418; J. R o t h-berger, Pflüg. Arch., 1907, Bd. 118; Y. H e n d e r s o n, Amer. Journ. of Physiol., 1906, Bd. 16.

³ T i g e r s t e d t, Skand. Arch. f. Physiol., 1891, Bd. 3; 1907, Bd. 19.

⁴ N_2O -метод K r o g h u. L i n d h a r d t, Pflüg. Arch., 1915, Bd. 161; K i s c h u. S c h w a r z, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 1925, Bd. 27; J. L i n d h a r d t, Verh. d. Ges. f. Kreislauff., 1930; тут приведены подробный анализ и критика всех соответствующих методов и литературы. Этиленовый метод: M a r s h a l l a. G r o l l m a n n, Amer. Journ. of Physiol., 1928, vol. 86; ацетиленовый метод: G r o l l m a n n, Journ. Biol. Chem., 1929, vol. 82; A. G r o l l m a n n, S. P r o-ger u. H. D e n n i g, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 162.

иод-этиловый метод.¹ Время пробега крови по всему кругу очень легко определяется промежутком от начала вдыхания CO_2 до первого рефлекторного углубленного вдыхания: оно соответствует пробегу крови из легочных вен через сердце и аорту до *sinus caroticus* (или до дыхательного центра), т. е. приблизительно половине всего круга кровообращения.² Для измерения скорости тока предложен клинически применимый метод с помощью дифференциального сфигмографа.³ Наконец, исследование токов действия сердца путем записи электрокардиограмм дает очень важные выводы. Этот метод исследования особенно пригоден для того, чтобы проследить изменения в возникновении и проведении возбуждения (в сердце*) у лиц, страдающих неправильным кровообращением, после лекарственной терапии.

Запись токов действия дает представление о возникновении процессов возбуждения на нормальных местах их возникновения или на ненормальных, т. е. обычно покоеющихся местах (номотопия и гетеро-



Рис. 30. Нормальная электрокардиограмма человеческого сердца (по Dressler'y).⁴

топия сердечных раздражений). О величине сердечных сокращений и пульса, имеющей решающее значение для кровообращения, электрокардиограмма ничего сказать не может.

На рис. 30 изображена кривая токов человеческого сердца, полученная струнным гальванометром. Введенная Einthoven'ом⁵ номенклатура обозначает первый подъем на электрокардиограмме, зубец предсердия через P, начальное колебание желудочков через Q, R и S, последовательное колебание через T. Ввиду того, что соотношения между зубцом предсердия P и точками остальных зубцов, а также выражающееся в расстояниях между ними время проведения возбуждения установлены экспериментально, кривая обнаруживает различные формы отклонения от нормы сердечной деятельности — аритмию, диссоциацию со-

¹ Иод-этиловый метод: Y. Henderson a. H. W. Haggard, Amer. Journ. of Physiol., 1925, vol. 73; о многочисленных проверочных исследованиях см. Mobitz и corp., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 123; Zeitschr. f. Kreislauff., 1927, Bd. 19; Verh. D. Pharm. Ges., 1928; Baumann u. Lauter, Kl. Woch., 1928, Nr 42.

² Bornstein, Verh. Congr. inn. Med., 1912.

³ Broemser, D. physiol. Ges., 1927; Lauber, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1927, Bd. 58; о применении метода также и к определению объема в единицу времени: Broemser u. Ranke, Zeitschr. Biol., 1930, Bd 90; критика у Lauber u. Przywara, Zeitschr. f. kl. Med., 1930, Bd. 114,

⁴ Dressler, Elektrographie, Berlin-Wien 1932.

⁵ Einthoven, Pflüg. Arch., Bd. 99, S. 1903 u. 1908.

кращени
сердий и

Для
щений
подроб
происх
сердца,
нервно
системе
перезж

Рис. 31
Straub'a
лягушк
F ü h

sinus'o
ются
гушки
ную к
лирует
(рис.

Дл

1 X
Wien 1
2 C
3 B
Bd. 2,
4 H
5 V
weis u.
ядов 6
V
23

крашений желудочков и предсердий, тахикардию предсердий, мерцание предсердий и т. д. ¹

Для дополнения наблюдений над работой сердца при кровообращении служит опыт на *изолированных сердцах*. Он позволяет сделать подробнейший анализ действия ядов на самое сердце и характеризует происходящие от этого непосредственные изменения деятельности сердца, потому что здесь процессы идут независимо как от центральной нервной системы, так и от одновременных изменений в сосудистой системе. Классическим объектом для таких исследований является *переживающее сердце лягушки*. С у о n первый в 1866 г. поставил такие опыты в лаборатории С. L u d w i g'a. ² Сердце лягушки ³ заставляют работать с сохраненным



Рис. 31. Канюля Straub'a для сердца лягушки (по Н. F ü h n e r'y). ⁵

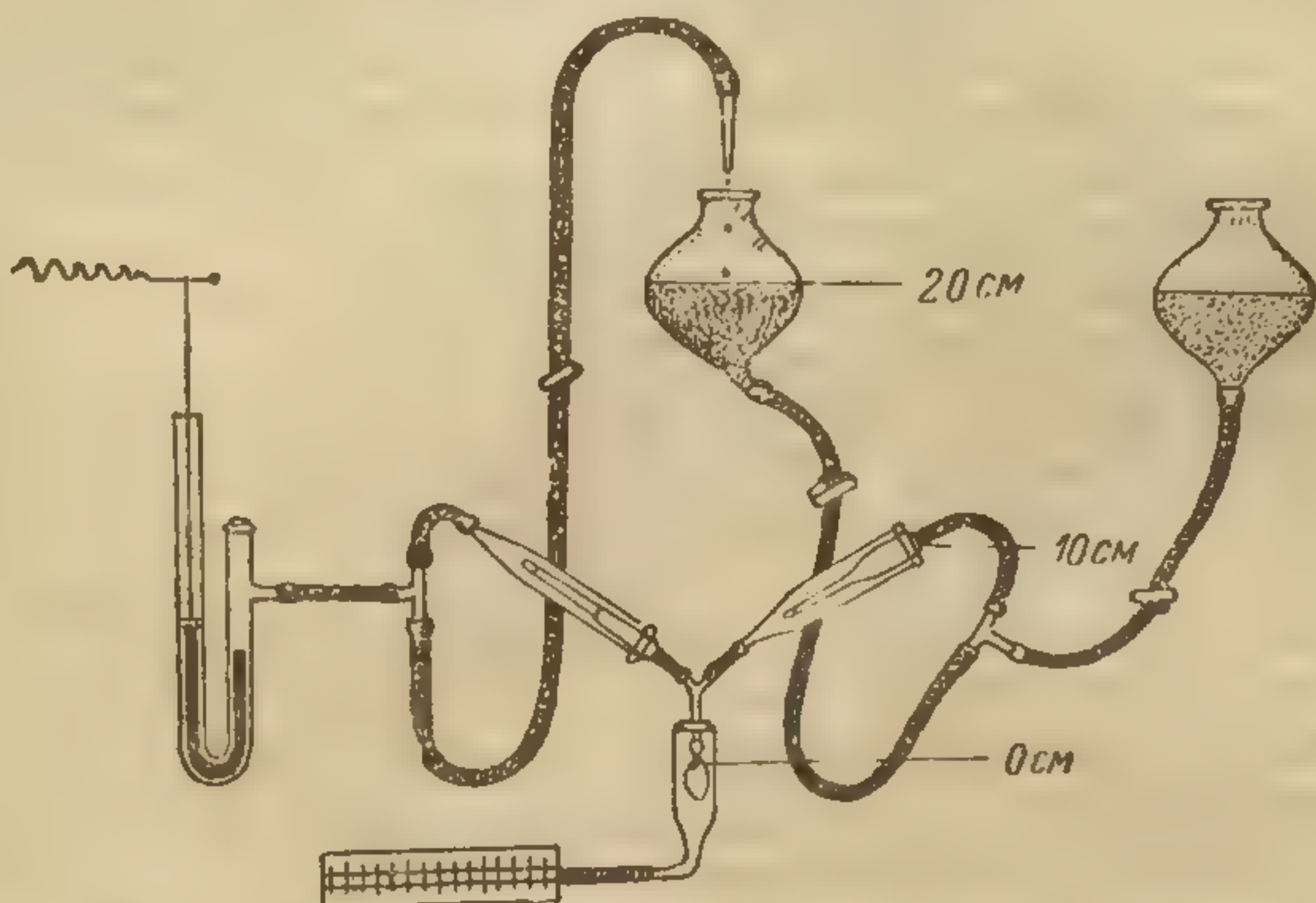


Рис. 32. Аппарат для исследования сердца лягушки по W i l l i a m s'y. ⁶

sinus'ом, предсердиями и собственными клапанами ⁴ или же пользуются отделенным от синуса и предсердий желудочком сердца лягушки, получающим и снова выбрасывающим через введенную двойную канюлю питательную жидкость, причем кровообращение регулируется искусственными, снабженными мембраной клапанами ⁵ (рис. 32).

Для многих целей ⁶ достаточно простая «канюля воронкой», штрау-

¹ Хорошее введение у W. Dressler, Kl. Elektrokardiographie, Berlin—Wien 1932.

² Cyon, Ber. d. kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch., 1866, S. 256.

³ Blasius, Verhandl. d. physiol.-med. Ges. zu Würzburg, N. F., 1871, Bd. 2, S. 49; Boehm, Pflüg. Arch., 1872, Bd. 5, S. 153.

⁴ Hartung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 66, S. 1 u. a.

⁵ W. Straub, Bioch. Zeitschr., 1910, Bd. 28, S. 392; H. Fühner, Nachweis u. Bestimmung von Giften auf biologischem Wege (Нахождение и определение ядов биологическим путем), Berlin—Wien 1911, S. 127.

⁶ Williams, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1880, Bd. 13, S. 1.

бовская канюля, из которой сердце получает питательный раствор под очень слабым давлением столба жидкости высотой в 1—2 см (рис. 31). Наконец деятельность сердца лягушки, в особенности желудочка, а также и предсердий, можно часами регистрировать просто в «питательной ванне», если желудочек заранее разрезан так, что он при своих сокращениях может достаточно возобновлять свое содержимое.¹ При помощи подходящих приспособлений можно одновременно раздельно записать сокращения предсердий и желудочка.² Отдельные полоски, вырезанные из любых участков желудочка, тоже могут при соответствующих условиях часами продолжать ритмическую деятельность.³

Выбор способа зависит от специальных целей исследования. В качестве искусственного питательного раствора можно применять разведенную кровь, сыворотку кролика или рингеровский солевой раствор. Важнее всего правильное «физиологическое равновесие» неорганических ионов в питательном растворе. Нужно позаботиться также и о достаточном насыщении кислородом.

Искусственно питаемое сердце может работать и без доставки ему органического (питательного) материала, причем лягушечье сердце сохраняет эту способность днями, а сердце теплокровного более короткое время. Для того чтобы сердце сохраняло свои функции, питательный раствор непременно должен содержать натрий, калий и кальций в определенных количественных соотношениях.

Ringer⁴ показал, что для того, чтобы достичь наилучшей работы сердца, питательная жидкость должна содержать, кроме поваренной соли, хлористый кальций и хлористый калий. Один кальций вместе с достаточным для поддержания осмотического давления количеством поваренной соли способствует усиленным сокращениям сердца холодно- и теплокровных животных благодаря более энергичной систоле и повышению тонуса сердечной мышцы, но постепенно диастола становится несовершенной, и в результате работа сердца ухудшается.⁵ Наконец после больших доз наступает остановка в систоле, как после препаратов наперстянки. Если же к раствору поваренной соли прибавить только калий, то сердцебиения замедляются, тонус понижается и, наконец, наступает диастолическая остановка.

¹ Amsler, Centralbl. f. Physiol., 1916, Bd. 31, S. 467, и B. 32, Nr. 4, а также Schweiz. med. Woch., 1920, Nr. 44.

² Cp. W. Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1916, Bd. 79, S. 19 (Запись сокращений изолированного предсердия лягушки) и данные Amsler u. Pick, Zbl. f. Physiol., 1920, Bd. 34, а также H. Molitor u. L. Kvapil, Pflüg. Arch., 1925, Bd. 209, S. 516.

³ S. Loewe, Zbl. d. exp. Med., 1918, Bd. 6, S. 289, а также C. Amsler u. E. P. Pick, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 184, S. 62; далее H. T. Porter, Amer. Journ. of Physiol., 1898, vol. I, p. 511, и J. Erlanger, ibid., 1906, vol. 16, p. 160.

⁴ Ringer, Journ. of Physiol., 1887, vol. 8; ibid., 1895, vol. 18, p. 425; Tschermack, Allg. Physiol., Berlin, 1916, S. 123; Sollmann u. Hanzlik, Introduct. to exp. Pharm., Philadelphia a. London 1928, p. 302.

⁵ Langendorff u. Hueck, Pflüg. Arch., 1903, Bd. 96.

Следоват
ние и д

В ля
к обоим
новение
центры, в

При
можно
деятель
системы
системе,
ствия яд
кровооб
кровооб
и осталь
a. carotis
Тогда с
ственных
ких. Пре
изменят
(рис. 34)
работос

Если
и зависим
чить и эт

Можн
кровного
через ко
и подход

¹ Gr
Path. u.
исследова

² К о
Сходной
Study, 18
стович

³ Н.

⁴ В о
постановк
vol. 2; та

Чистов
⁵ Е. S

дования
Pflüg. Arc
1923, Bd.

⁶ О. I
u. Pharm.,
недостаточ

⁷ L a
уже в 184
щения сер
a. carotis

Следовательно, кальций и калий оказывают противоположное влияние и действие одного компенсирует действие другого.¹

В лягушечьем сердце отдельные части проявляют разную чувствительность к обоим названным ионам, причем ионы калия возбуждают нормальное возникновение импульсов в синусе и, наоборот, парализуют третичные желудочковые центры, и то время как соли кальция действуют на последние возбуждающе.²

При достаточном пропускании жидкости через коронарные сосуды можно часами поддерживать и сердце теплокровного в состоянии деятельности, не зависящей уже от влияний центральной нервной системы или от влияния изменяющегося сопротивления в кровеносной системе, и таким образом сделать доступным изучение прямого действия ядов на сердце. При методике исследования сердечно-легочного кровообращения по Н. Е. Hering'у³ и Bock'у⁴ исключается все кровообращение большого круга и после перевязки aortae descendens и остальных аортальных ответвлений направляют поток крови из a. carotis через стеклянные и резиновые трубки в v. jugularis (рис. 33). Тогда сердце работает в кругу, состоящем, если не считать искусственных сосудов в виде трубок, — только из сосудов сердца и легких. Предложенная Е. Starling'ом⁵ постановка опыта позволяет изменять по желанию артериальное или венозное сопротивление (рис. 34), благодаря чему в любой момент можно измерить *объемную работоспособность* (Volumenleistungsfähigkeit) сердца.⁶

Если требуется исследовать функцию какого-либо органа, например почки, в зависимости от работы сердца при изменяющихся условиях, то надо лишь включить и этот орган в сердечно-легочный круг кровообращения (ср. рис. 34).

Можно исследовать работу и вырезанного из тела сердца теплокровного,⁷ поддерживая его в переживающем состоянии питанием через коронарные сосуды жидкостью, имеющей температуру тела и подходящий состав.

¹ Gross, Pflüg. Arch., 1903, Bd. 99; R. Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1914, Bd. 75, S. 230—360; очень подробное аналитическое исследование значения ионов OH' , K' и Ca' для переживающего сердца.

² Kolm u. Pick, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 185; *ibid.*, 1921, Bd. 189. Сходной методикой пользовались уже Martin a. Johns Hopkins, Univ. Study, 1881, vol. 2; Stolnikow, Dubois, Arch. f. Physiol., 1886; Чистович (Tschistowitch), Zbl. f. Physiol., 1887, Bd. 1, S. 133.

³ Н. Е. Hering, Pflüg. Arch., 1898, Bd. 72, S. 163.

⁴ Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1898, Bd. 41, S. 158. Подобную же постановку опыта применили Martin и Johns Hopkins, Univ. Stud., 1881, vol. 2; также Стольников (Stolnikow), Arch. f. Physiol., 1886, а также Чистович (Tschistowitch), Ztsch. f. Phys., 1887, Bd. 1, S. 133.

⁵ E. Starling с сотр., Journ. of Physiol., 1912—1914, vol. 44 и 48. Исследования переживающего сердца крысы см. A. Fröhlich u. L. Pollak, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 184; сердца морской свинки: F. Hildebrandt, *ibid.*, 1923, Bd. 102.

⁶ O. Krauer, Опыты над недостаточностью сердца, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 162; A. Rühl, Недостаточность сердца, *ibid.*, 1929, Bd. 145; недостаточность сосудов, *ibid.* 1930, Bd. 148.

⁷ Langendorff, Pflüg. Arch., 1895, Bd. 61, S. 291; Carl Ludwig уже в 1846 г. искусственно питал полностью выключенное из круга кровообращения сердце теплокровного животного, взятой из a. carotis (Wild, Zeitschr. f. rat. Med., 1846, Bd. 5).

Langendorff впускает кровь в аорту под давлением; аортальные клапаны закрываются, и крови не остается другого пути, как через коронарные сосуды. Кровь вытекает из правого предсердия. Полость сердца пуста. В таком случае работа сердца зависит от питания его через коронарное кровообращение и от температуры. Питанное по Langendorff'у сердце сохраняет достаточную нервную и мышечную возбудимость и еще доступно влиянию *p. vagi* и *p. accele-antis*.¹ R. Rössler и затем Staub и Grassmann предложили значительно усовершенствованное приспособление, позволяющее записывать как количество протекающей через венечные сосуды жидкости, так и работу и частоту сокращений изолированного сердца млекопитающего.² При помощи «синусной канюли» Morawitz'a и Zahn'a³ учитывается лишь $\frac{3}{5}$ всей протекающей через сердечную мышцу крови; для более полного исследования пропускной способности венечных сосудов Dusser de Barenne и недавно Riegler предложили пользоваться старлинговским препаратом с бьющимся наполненным левым сердцем и бьющимся пустым правым, в котором собирается вся кровь коронарных сосудов.⁴

Проводящие волокна Пуркинье остаются еще долгое время после смерти возбудимыми. Они могут быть отпрепарованы на уже отмершем

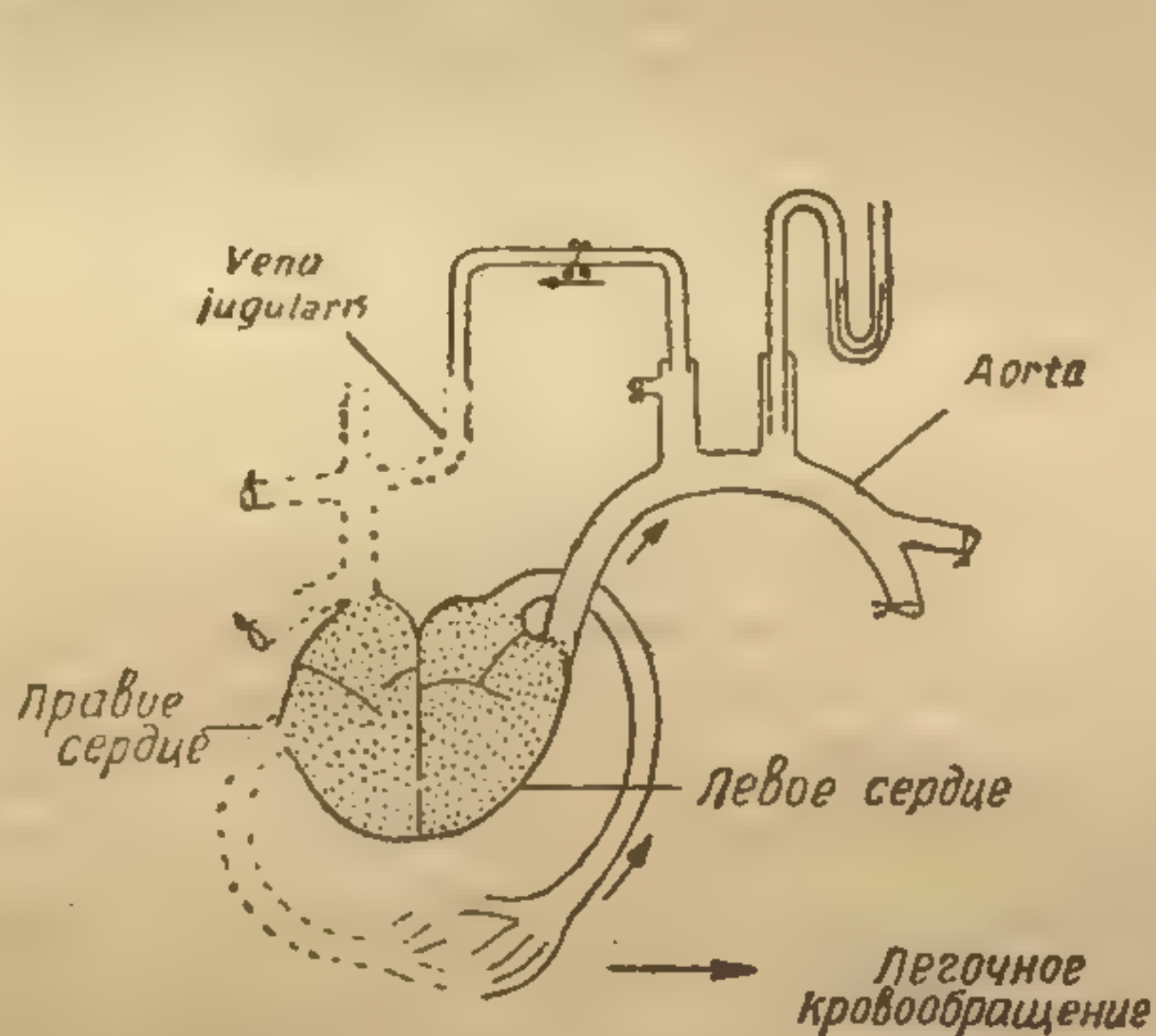


Рис. 33. Сердечно-легочный препарат по Bock - Hering'у.

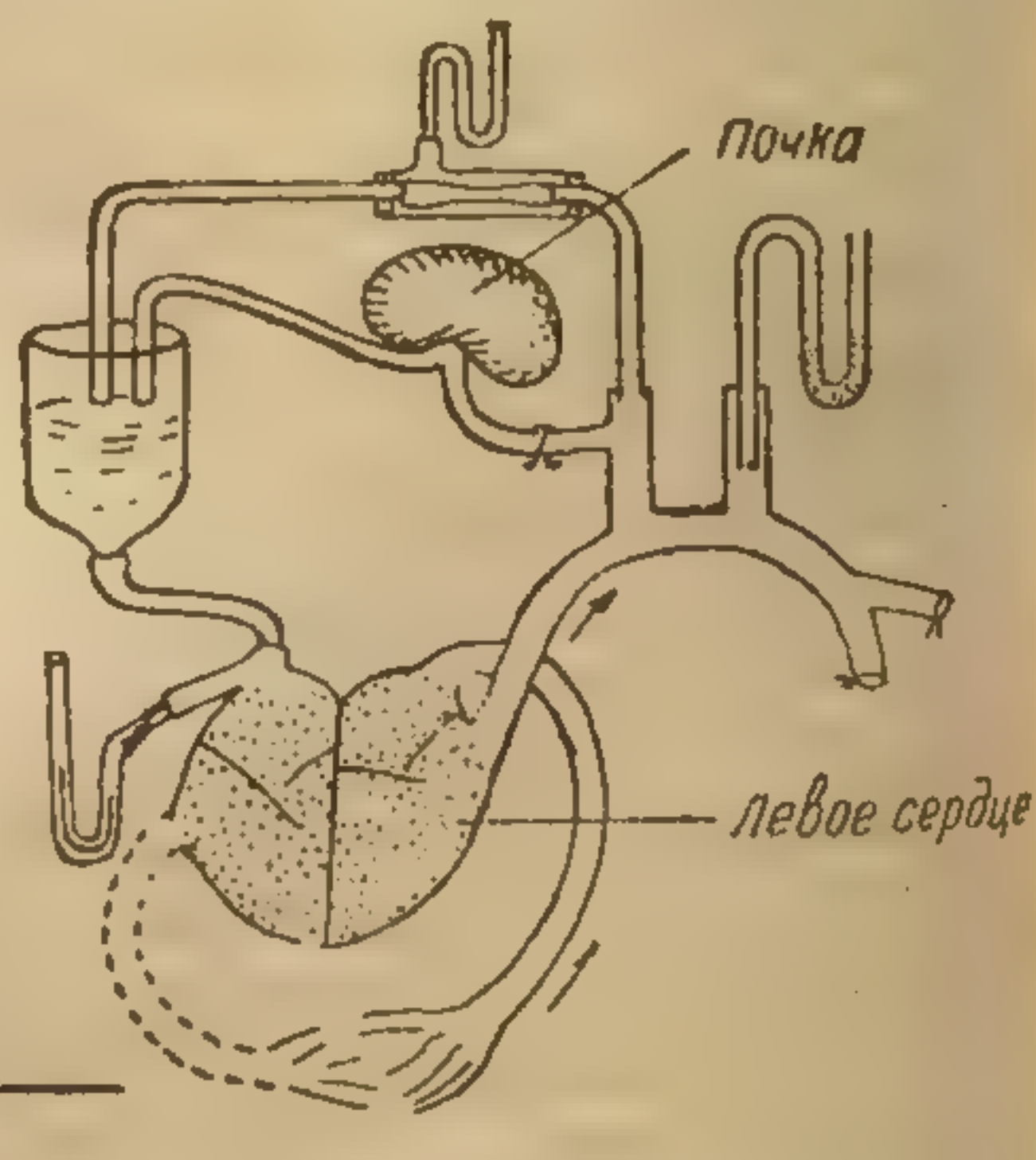


Рис. 34. Сердечно-легочный препарат по Starling'у.

сердце, снова приведены в состояние ритмической деятельности в подходящем подогретом питательном растворе и использованы для исследования сердечных ядов.⁵

При обычных условиях здоровое сердце работает оптимально, так что усиливающее сердечную деятельность воздействие фармако-

¹ Langendorff, см. выше; Hering, Pflüg. Arch., 1903, Bd. 99, S. 245; Steinberg, Zeitschr. f. Biol., 1908, Bd. 51; аппарат и методика.

² R. Rössler, Journ. of Physiol., 1928, vol. 65, Proc.; Staub u. Grassmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 154.

³ P. Morawitz u. A. Zahn, Zbl. f. Physiol., 1912, Bd. 26, S. 465.

⁴ J. G. Dusser de Barenne, Pflüg. Arch., 1921, Bd. 188, S. 281; R. Riegler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 163, S. 295.

⁵ Ishihara a. E. P. Pick, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, Bd. 29; E. P. Pick, Kl. Woch., 1924, S. 662; M. Wachstein, Verh. d. Ges. f. Kreislauff., 1931; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1931, Bd. 79; 1932, Bd. 83; ср. также Erlanger, Amer. Journ. of Physiol., 1912, vol. 30.

логических средств почти или совсем не проявляется; это относится и к терапевтическим воздействиям на человека. Только на *недостаточных* или вообще патологически работающих сердцах можно обнаружить регулирующее и усиливающее их работу фармакологическое воздействие; на здоровом сердце это воздействие или безрезультатно или незаметно, хотя все же в некоторых случаях (инфекционные болезни, наркоз) может оказаться полезным. Ввиду этого важным методом является постановка фармакологических опытов на *искусственно поврежденном* сердце — как теплокровного, так и лягушки.¹ Повреждение может быть вызвано или изменением состава питательного раствора, например недостаточным снабжением его кислородом, или же ядами (наркотики, снотворные, новокаин, фосфор, мышьяк и т. д.²).

Аналогично этим опытам производятся испытания фармакологических средств на *переживающих* сосудах. Сосуды органов, вынутых из тела и промываемых дефибрированной кровью или хотя бы рингеровским раствором, имеющими температуру тела, также «переживают» долгое время. Если промывную жидкость впускать под постоянным давлением в артерии, например почки, селезенки или конечности, и определять количество ее, вытекающее в единицу времени из вены, то увеличение или уменьшение скорости тока может происходить только от изменения русла, зависящего от состояния самой судистой стенки.³

Нельзя, однако, забывать, что даже при пропускании дефибрированной крови переживающие сосуды ни в каком случае не находятся в физиологических условиях. Никогда, даже при притоке, соответствующем нормальному кровяному давлению, кровь не течет так быстро, как в живом животном, и скорость вытекания ее падает со временем сама собой.⁴ Таким образом метод заключает в себе некоторые источники ошибок.⁵

Вследствие *неодинаковых соотношений в распределении вазоконстрикторов и вазодилататоров* и меняющейся возбудимости их окончаний в стенке сосудов, судистые области различных органов реагируют на растворы одних и тех же ядов нередко существенно различно: одна сосуд и не только с различной силой, но даже противоположно: одна сужается, а другая может от средства, вызывающего сужение в других областях, остаться неизменной или даже расшириться.⁶ Для того чтобы получить верную картину изменений в распределении крови вследствие периферического воздействия на сосуды, нужны изме-

¹ E. Starling с соуп., Journ. of Physiol., 1912—1914, vol. 44a, 48.

² O. K r a y e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 162; A. R ü h l, там же, 1929, Bd. 145 и 1930, Bd. 148.

³ M o s s o, Arbeiten aus d. Physiol. Anstalt zu Leipzig, 1874, S. 305.

⁴ B r o d i e, Journ. of Physiol., 1903, vol. 29, p. 266; а также P f a f f u. T y r o d e, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1903, Bd. 49, S. 324.

⁵ В дефибрированной крови и в сыворотке мешают суживающие сосуды вещества, попадающие в сыворотку при свертывании (O' C o n n o r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 67, S. 195). Предложенный A. F l e i s c h'eм раствор, предохраняемый от колебаний щелочности соответствующим содержанием одноосновного фосфата натрия — лучше рингеровского. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 94 (ср. стр. 430, прим. 1, данные о составе).

⁶ O g a w a, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 67, S. 89.

рения, дающие сведения о состоянии всех главных сосудистых областей.

Для исследования сосудов кожи и мышц лягушки пользуются пропусканием жидкости через задние конечности лягушки по L ä w e n и T r e n d e l e n b u r g ' y .¹ Для испытания сосудов кожи у теплокровных предложено пропускание через сосуды уха кролика.² Через область п. splanchnici лягушки можно пропускать жидкость, вводя ее через брюшную аорту.³

Для определения количества крови, протекающей через коронарные сосуды в секунду, и его зависимости от сокращения сердца, температуры, сосудистых средств и т. д., можно воспользоваться «методом нагретой проволоки»,⁴ при котором количество жидкости, протекающей через коронарные сосуды сердечно-легочного препарата, измеряется все время таким образом, что вытесняемый кровью и поступающий в бутылку воздух проходит мимо накаливаемой проволоки гальванометрического аппарата, регистрирующего ее сопротивление, изменяющееся соответственно охлаждению.

Опыты с пропусканием жидкости дополняются другими методами исследования, делающими наглядными изменения тонуса на вырезанных артериях и венах. Кровеносные сосуды при соответствующей обработке могут днями храниться в имеющем температуру тела рингеровском растворе,⁵ сохраняя возбудимость.

Однако не одно только периферическое действие на сосуды является решающим для состояния различных сосудистых областей в живом организме. Они подчинены в нем влиянию центральной нервной системы и, как ранее указывалось, находятся в компенсаторной зависимости друг от друга. Поэтому требуются еще и другие методы⁶ для того, чтобы установить участие отдельных сосудистых областей в изменениях кровообращения в целом организме. Эти методы должны давать возможность измерять в живом организме течение крови в отдельных его органах. Для этого очень удобно наблюдение над протеканием жидкости через вены и вытеканием из них, а также *плетизмография*.

¹ L ä w e n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1904, Bd. 51, S. 415; T r e n d e l e n b u r g, ibid., 1910, Bd. 63, S. 161.

² Кравков (Krawkow), Pflüg. Arch. 1913, Bd. 151, S. 583; Rischbieter, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 1, S. 355.

³ Fröhlich u. Morita, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 78, S. 277.

⁴ Anrep с сотр., J. of Physiol., 1927/28, Bd. 64/65; Verh. D. Pharm. Ges., Hamburg 1928.

⁵ v. Frey, Sitzungsber. d. Physikal. med. Ges. in Würzburg, 1905; O. B. Meyer, Zeitschr. f. Biol., 1907, Bd. 38, S. 352; ibid., 1913, Bd. 61, S. 275; H. Full, ibid., 1913, Bd. 61, S. 287; Günther, Zeitschr. f. Biol., 1915, Bd. 65, S. 401; ibid., 1916, Bd. 66, S. 280.

⁶ О методах см. F. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 42, S. 399; Biedl, Pflüg. Arch., 1897, Bd. 67, S. 446; Barcroft a. Brodie, Journ. of Physiol., 1905, vol. 32, p. 18; Abderhalden, Biol. Arbeitsmethoden. По A. Fleisch (Pflüg. Arch., 1930, Bd. 226) можно определять объем протекающей крови при искусственном протекании жидкости через сосуды с центральной иннервацией, например мезентериальные вены, посредством дифференциальных часов, описанных этим автором (Z. f. allgem. Physiol., 1921, Bd. 19).

Плет
чае
и
которые
ган, за
со свои
отводя
сосудам
щую ка
скающе

Плет
вая всегд
направле
вяного да
ная сосуда
дится сам
кологиче
сама эта
то объем
нии кро
увеличива
и обе к
вополож
тодика
и метод
одновремен
многих
и их вз
нения
фармако
ствием
зировать
предвар

Гор
ляется

Рост
щения

Плетизмография отмечает изменения объема, которые претерпевает орган, заключенный вместе со своими приводящими и отводящими кровеносными сосудами в соответствующую капсулу, не пропускающую воздуха.

Плетизмографическая кривая всегда изменяется в том же направлении, как кривая кровяного давления, если включенная сосудистая область не находится сама под влиянием фармакологического агента. Если же сама эта область суживается, то объем органа при повышении кровяного давления не увеличивается, а уменьшается, и обе кривые идут в противоположном направлении. Методика позволяет (так же, как и метод истечения) определять одновременно кровоснабжение многих сосудистых областей и их взаимоотношения. Изменения просвета сосудов под фармакологическим воздействием можно при этом анализировать подробно с помощью предварительной перерезки или раздражения нервов сосудов (рис. 35).

Гораздо более физиологичным и эффективным по результатам является метод, дающий возможность графически регистрировать ско-

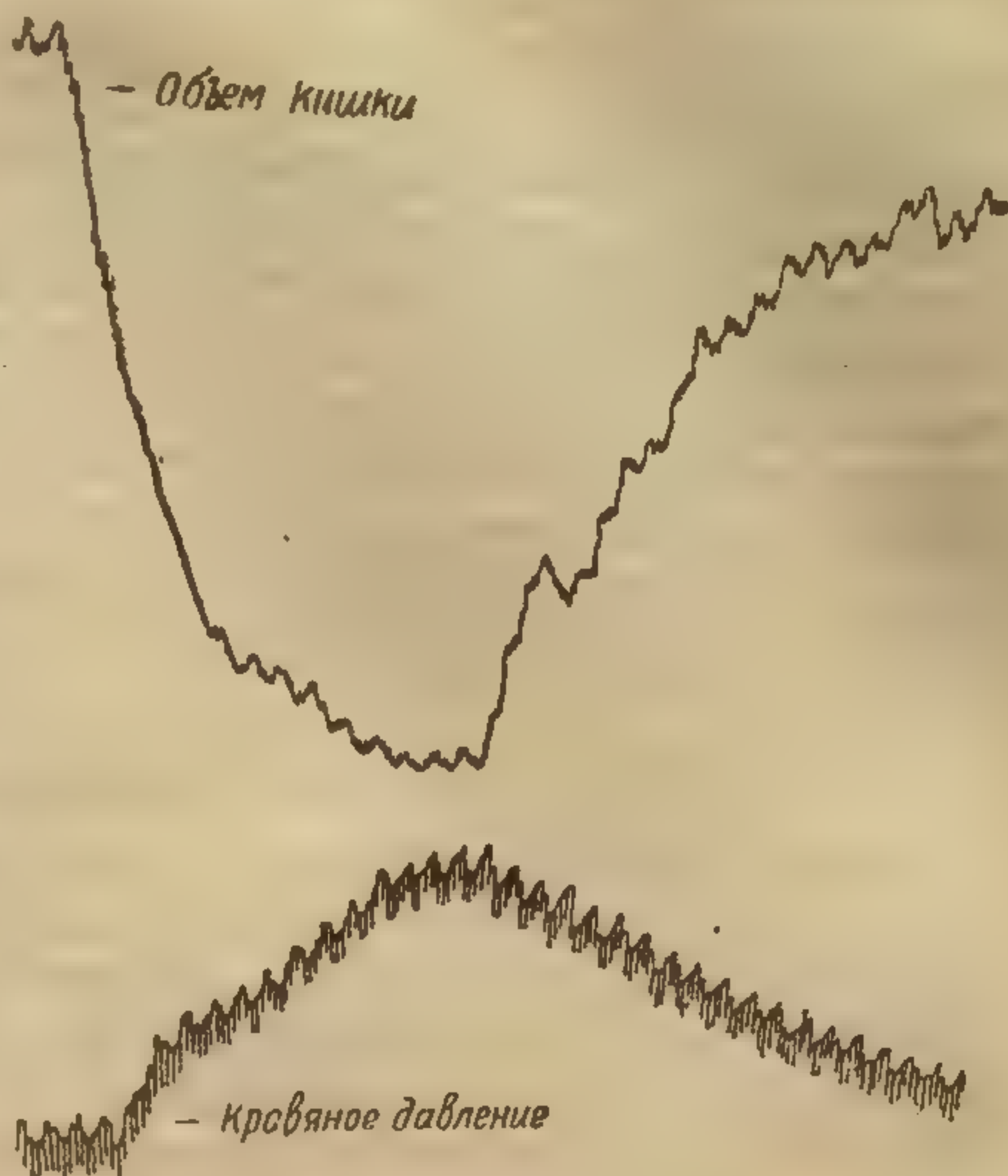


Рис. 35. Кривая объема кишечной петли при раздражении п. splanchnici.

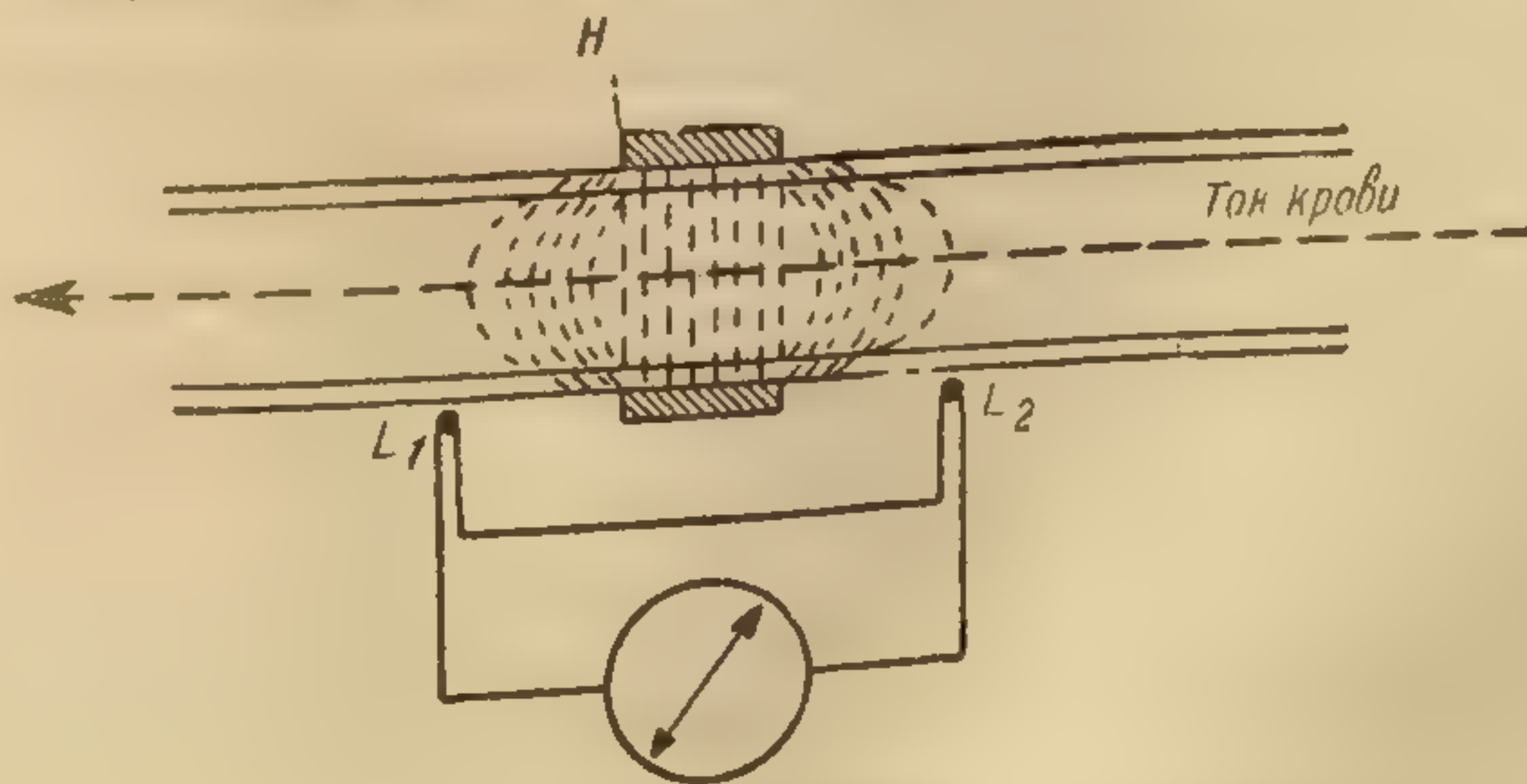


Рис. 36.

H — нагревательные электроды; L_1 — точка измерения (вниз по току крови); L_2 — точка сравнения (вверх по току крови) (по Н. Рейну).

рость тока крови одновременно в различных областях кровообращения у совершенно неповрежденного и несвязанного животного;

это — метод «измерения среднего, протекающего в единицу времени, количества крови в невскрытых сосудах»¹ путем длительной гальванометрической записи разности температуры между контактами термомомента, расположенными выше и ниже от искусственно нагреваемого места, считая по течению крови и соответствующем сосуде (рис. 36).

Наконец реакцию сосудов с их иннервацией при неизменной или произвольно изменяемой работе сердца можно проверить на неповрежденном в других отношениях животном, если ему в глубоком наркозе вместо собственного включить искусственное сердце — приводимый в движение электромотором двойной насос с соответствующими клапанами.²

Фармакология сердца

Работа сердца, состоящая из изменений давления и объема проталкиваемой крови соответственно потребностям организма в каждую единицу времени, зависит от различных условий, из которых важнейшими являются свойства сердечной мышцы, ее иннервация, снабжение ее кислородом через венечные сосуды и наполнение сердца кровью венозного притока. Все эти факторы доступны фармакологическим воздействиям, и поэтому, изменяя их с помощью лекарств, можно улучшить плохую работу сердца, а сердечными ядами можно ухудшить нормальную.

Свойства сердечной мышцы. Сердечная мышца, в отличие от поперечнополосатой, расходует, независимо от силы раздражения, каждый раз всю свою энергию и производит максимальную возможную для данного ее состояния работу (закон «все или ничего»), причем, по Starling'у, сила сокращения зависит от длины (растянутости) мышечных волокон сердца, т. е. от степени его кровенаполнения, так что чем лучше наполняется желудочек сердца, тем сильнее он сокращается (старлинговский закон работы сердца);³ потребление кислорода также зависит от диастолического наполнения сердца, и оно тем больше, чем сильнее сердце растянуто, но при этом не зависит от величины выполненной работы. Поэтому при расширении сердца его слабость легко может наступить уже от недостаточного снабжения кислородом. Если вследствие увеличенного артериального сопротивления при неизменном венозном притоке увеличивается объем остающейся в желудочке крови, то сердце растягивается и работа его повышается. Так как потребление O_2 при ускорении пульса растет быстрее, чем это соответствует уменьшенному диастолическому объему, всякое более или менее длительное увеличение частоты биений сердца даже при нерастянутой сердечной мышце ускоряет наступ-

¹ H. Rein, Verh. d. Physiol. Gesellsch., Kiel 1929; Ergebn. d. Physiol., 1931, Bd. 32.

² O. S. Gibbs, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1930, vol. 38.

³ E. H. Starling, Закон работы сердца. Доклад памяти L. A. Starling в Кембридже, 1915. По-немецки A. Lipschütz, Abhandlung und Monographie aus d. Geb. der Biol. u. Med., 2. Heft, Bern—Leipzig 1920.

пление ее истощения.¹ Поэтому когда сердечная деятельность сама по себе недостаточна, нужно очень осторожно применять лекарства, вызывающие ускорение деятельности сердца. Из всего сказанного следует, что работа сердца и следовательно *имеющий решающее значение для всего кровообращения минутный объем* определяются прежде всего *достаточным и постоянным венозным притоком*, а не давлением в артериально-сосудистой области.

В согласии с этим находятся и данные измерений *вместимости отдельных сердечных полостей* у человека, а именно правое предсердие во время диастолы является самой большой частью сердца, затем, в порядке убывающих величин, следуют: левое предсердие, правый желудочек и самая малая полость — левый желудочек.²

Таким образом даже в норме правое сердце захватывает больше крови, чем левое, и никогда не может опорожниться полностью от всего своего содержимого, отдав его в левое сердце; при этом прежде всего правое предсердие может отдать только часть скопившейся в нем крови в правый желудочек, что еще сильнее выражено при болезненных состояниях, например в случае декомпенсированных пороков клапанов, при аортальной или митральной недостаточности. В старости предсердия здорового нормального сердца увеличиваются, в то время как желудочки расширяются только в верхней части.³ Патологическое расширение обычно начинается с желудочков и ведет при миогенном расширении к увеличению поперечника по ширине и глубине, при тоногенном — главным образом к удлинению, как, например, сердца спортсменов.⁴ В остром опыте на животных повреждение сердечной мышцы хлороформом или задушением вызывает расширение сердца по длинной и поперечной оси, а увеличение сопротивления вследствие зажатия аорты — увеличение по длинной оси.⁵

Регуляция сердечной деятельности через перикардий

Для регуляции сердечной деятельности большое значение, согласно новейшим исследованиям, имеет перикардий.⁶ С одной стороны, при

¹ E. H. Starling a. M. B. Visscher, Journ. of Physiol., 1926/27, vol. 62; cp. Bornstein u. Röse, Pflüg. Arch., 1929, Bd. 221.

² M. Hochrein u. W. Eckkhardt, Kl. Woch., 1930, Nr. 1; cp. Hochrein, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 124; Moritz, Münch. med. Woch., 1928, Nr. 1; Behrens u. Lampe, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1928, Bd. 61.

³ Kirch, Zeitschr. f. Kreislauff., 1928, Bd. 20; Kl. Woch., 1930, Nr. 17; Sitzungsber. Phys.-med. Soc. zu Erlangen, 1929/30, Bd. 61.

⁴ Deutsch u. Kauf, Herz und Sport. Urban u. Schwarzenberg, 1924; Fugmann, Zeitschr. f. Konstitutionslehre, 1928, Bd. 13; ibid., Rautmann u. Heiss.

⁵ Jarisch u. Loos, Wien. kl. Woch., 1931, S. 844.

⁶ Cp. C. Wiggers, Ergebn. d. Physiol., 1929, Bd. 29, S. 285; Wilson u. Meek, Amer. Journ. Physiol., 1922, Bd. 61, S. 186; Bijlisma u. LeHeux, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931; cp. Santi delle Comunicazioni scientifiche XIV Congr. intern. di Fisiologia, Roma 1932, p. 33; cp. C. J. Wiggers с сотр., см. выше.

ослабленной мышечной работе он является ценной защитой против перерастяжения сердца, с другой же стороны — он подавляет работоспособность сердца, конечно — особенно тогда, когда именно только большой диастолический объем может обеспечить выполнение напряженной работы умеренно поврежденного сердца.¹ Здесь экспериментально наблюдались благоприятные результаты при вскрытии перикардия. Но *тяжело поврежденное сердце* уже не может, как это показали Rössler и Unna, обойтись без защиты перикардия, так как иначе, из-за отсутствия сопротивления присасывающей работе переполненного правого желудочка, наступает повышение давления в а. pulmonalis, в левом предсердии и застой легких со всеми дурными последствиями для общего кровообращения (*перикардальная левая недостаточность* по Rössler'у и Unna).² В этом случае перикардий поддерживает равновесие между работой обоих желудочков и препятствует чрезмерной нагнетающей работе правого желудочка, которая, вследствие свободного венозного притока и переполненного правого предсердия, угрожает переполнением малого круга и левого сердца. Та же картина «перикардальной левой недостаточности» проявляется и при повышении давления в аорте в случае, если сердце лишено перикардия, но в то время как здесь давление в правом предсердии, а также общий минутный объем при значительных изменениях артериального давления почти не изменяется, давление в левом предсердии и в а. pulmonalis сильно повышается, и при конечном уменьшении общего минутного объема опять развивается картина легочного застоя. Перикардий же при тех же условиях нагрузки сердца вследствие повышения аортального давления делает возможным равномерное повышение давления в обоих предсердиях, так как находящийся под давлением и растянутый левый желудочек прижимает внутри сердечной сумки мышечно более слабый правый желудочек к неподатливой стенке перикарда, препятствуя, таким образом, переполнению его кровью. Таким образом левый желудочек управляет наполнением кровью правого, регулируя тем самым легочное кровообращение, и препятствует наступлению «перикардальной левой недостаточности».

Если, — как это может наблюдаться при хронических нелеченных поражениях аортальных клапанов, — и сердечная сумка тоже постепенно растягивается, то перикардальная защита постепенно отпадает, и начинается сердечная недостаточность. То же происходит, если вследствие перикардиальных выпотов постепенно наступает повышение давления внутри перикардия, потому что это ведет к повышению давления в венах, к уменьшению наполнения желудочка, к уменьшению систолического давления и пульсового объема при пониженном диастолическом объеме и повышенном диастолическом давлении. Уменьшенная пульсовая работа и здесь следует за уменьшенным диастолическим объемом, согласно Старлинговскому сердечному закону, ■ не за повышенным диастолическим давлением. Если внутриперикардальное давление повышается до 100—150 мм давления

¹ V. Kuno, Journ. of Physiol., 1915, vol. 50; Evans a. Matsuo k a. ibid., 1915, vol. 49, p. 378, R. Rössler u. K. Unna, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1935, Bd. 177, S. 288.

² R. Rössler u. K. Unna, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1935, Bd. 177, S. 288; 1936, Bd. 180, S. 568.

солевого
глубоко

Хи
логиче
даря
хими
нам²
Это ж
загадк
дечно
нены

Хи
те же
стоят
кисло
теза
глико
ной м
фосфо
расще
ляется
прини
деяте
видим
зиоло
мыше
в кро
ной
и пер
лочно
доказ
крово

ton, p
цитир

A. J.
ibid.,
1934,
1934,
ibid.,
Kl. V
of Bi

1934,
1933,
u. A.
siol.,
p. 15
Arch
ger

солевого раствора, то пульсовой объем внезапно падает, а соответственно с ним глубоко падает и артериальное давление.¹

Химическая энергетика сердца и обмен веществ в нем. Фармакологическое воздействие на эти процессы. Насколько хорошо, благодаря исследованиям последних лет, мы осведомлены относительно химических источников энергии в скелетных мышцах, настолько же нам² недостает еще понимания собственно процесса сокращения. Это же относится и к большой, до сих пор совершенно не выясненной загадке тонкого химического и физико-химического механизма сердечного сокращения, хотя и здесь за последние годы отчасти выяснены химические превращения, сопровождающие работу сердца.

Химические источники энергии работы сердечной мышцы, в общем, те же, что и мышц скелета и при достаточном притоке кислорода состоят главным образом из белков и углеводов. Их разрушение до аминокислот или молочной кислоты дает требуемую энергию и для ресинтеза во время диастолы фосфагена, аденозинфосфорных кислот и гликогена. Для поддержания правильной работоспособности сердечной мышцы в особенности необходимым процессом является распад фосфоркреатина (фосфагена), а также его ресинтез из продуктов расщепления. Материалом, служащим для углеводного обмена, является, повидимому, почти исключительно молочная кислота, воспринимаемая сердцем из крови. При условии нормальной сердечной деятельности и достаточного поступления кислорода углеводы, повидимому, не расходуются. Содержание гликогена в сердце при физиологических условиях сохраняет свою величину, и даже тяжелая мышечная работа ее не уменьшает: бьющееся сердце не отдает в кровь и конечного продукта разрушения гликогена, т. е. молочной кислоты, наоборот, оно отнимает у крови молочную кислоту и перерабатывает ее.³ Даже при заторможенном образовании молочной кислоты после отравления моноиодуксусной кислотой можно доказать повышенное захватывание сердцем молочной кислоты крови.⁴ Так как в сердце заметного исчезания гликогена не происхо-

¹ Cp. C. J. Wiggers, Physiology in Health and Disease. London, Henry Kimpton, 1934, p. 631. Он же: Rev. Soc. Argent. Biol., vol. 10, дополн. Nr. 546; цитир. по Ronas Jahresberichte, 1936, Bd. 91, S. 589.

² Cp. A. J. Clark, Quarterly Journ. of exp. Physiol., 1935, vol. 25, p. 167; A. J. Clark u. G. Kingisepp, 1935, vol. 25, S. 279; G. Kingisepp, ibid., 1935, vol. 25, S. 291; R. Gaddieu, C. P. Stewart, Journ. of Physiol., 1934, vol. 20, S. 457; ibid., A. J. Clark, R. Gaddieu, C. P. Stewart, 1934, vol. 82, S. 265, а также Clark, Eggleton M. C. a. Eggleton P., ibid., 1932, vol. 75, p. 332. Соответствующая литература у J. K. Parnas, Kl. Woch., 1935, Nr. 29, S. 1017, а также у P. Eggleton, Ann. Review of Bioch., 1935, vol. 4.

³ Evans C. L. с сопр., Journ. of Physiol., 1933, vol. 80, p. 21; ibid., 1934, vol. 2, p. 41 u. 468; McGinty u. Miller, Amer. Journ. of Physiol., 1933, vol. 103, p. 712; A. Rühl u. Rolshoven, Kl. Woch., 1933, Bd. 776, u. A. Rühl, ibid., 1934, S. 1529; Cruickshank E. W. H., Journ. of Physiol., 1934, vol. 81, p. 45; Он же совм. с W. Startup, ibid., 1934, vol. 107, p. 5; P. 153; Cori G. T. u. Cori C. F., Journ. of biol. Chem., 1934, vol. 107, p. 5; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, vol. 172, S. 249.

⁴ A. Rühl, Kl. Woch., 1931, S. 1529; Gottdenker u. Rothberger, Pflüg. Arch., 1936, Bd. 237.

дит и в норме сердце едва ли захватывает углеводы из крови, то, поскольку гликоген утилизируется как источник энергии, должно сохраняться равновесие между гликогеном и регенерацией гликогена из молочной кислоты.

При тех повреждениях сердца, при которых процесс разрушения углеводов путем их окисления до молочной кислоты нарушен, как, например, при недостатке кислорода и одновременном отравлении моноодуксусным натрием — обмен идет исключительно за счет разрушения быстро истощающихся фосфагенов. Разрушение фосфагенов, повидимому, происходит непрерывно как при покойном желудочке, так и при сокращающемся. Но так как содержание фосфагена очень ограничено,¹ то при большей длительности анаэробной сердечной деятельности необходимо должно начаться образование молочной кислоты из углеводов как *второго источника энергии*.²

Но так как асфиктический лягушечий желудочек останавливается при такой кислой реакции сердечной мышцы, которая соответствует $pH = 6,5$, то такие асфиктические сердца не могут содержать большого количества молочной кислоты. Даже при асфиктической остановке сердца млекопитающего удастся доказать накопление молочной кислоты лишь в количествах, едва поддающихся измерению.³

Для происходящих в сердце энергетических процессов характерно, далее, то, что сердечная мышца, парализованная вследствие *отсутствия кислорода и истощения запасов фосфагена и углеводов*, снова может быть оживлена прибавлением к промывной жидкости *глюкозы*⁴ или *маннозы*; другие же виды сахаров остаются недействительными. Частичное восстановление по G a d d i e и S t e w a r t'у⁵ может вызвать восстановленный глутатион, который улучшает состояние и отравленного мышьяком сердца; но только введение глюкозы восстанавливает его вполне. Но каким бы образом ни повреждался обмен сердца, всегда *первичным является распад фосфагена* (креатинфосфорной кислоты). Как это показал для скелетной мышцы еще L u n d s-

¹ По Clark'у — свежий желудочек лягушки содержит только около 0,1 запаса фосфатов скелетной мышцы, а именно: около 70 γ фосфагенного фосфора на 1 г, в то время как после повторной асфиксии желудочек содержит только две трети этого количества; так как при гидролизе 1 грамм-молекулы фосфагена (31 г фосфагенного фосфора) освобождаются 11 000 кал., то 70 γ дадут приблизительно 0,025 кал. (A. J. Clark, Quarterly Journ. of exp. Physiol., 1934, vol. 82, p. 265).

² A. J. Clark, R. Gaddie a. C. P. Stewart, Journ. of Physiol., 1934, vol. 82, p. 265.

³ F. Gottdenker u. M. Wachstein, Bioch. Zeitschr., 1933, Bd. 267, S. 192; Rühl, см. выше.

⁴ H. Freund u. W. König, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 19, S. 193; W. König, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 126, S. 129; 1928, Bd. 127, S. 349; E. Wertheimer, Pflüg. Arch., 1930, Bd. 225, S. 247; 1931, Bd. 227, S. 100; F. Gottdenker u. C. Rothberger об обмене молочной кислоты в сердце при самопроизвольной недостаточности и при отравлении фтористым натрием, моноодуксусной кислотой и эйфилином. Pflüg. Arch., 1936, Bd. 237; далее — M. Goldenberg, C. J. Rothberger, Zeitschr. f. ges. exp. Med., 1934, Bd. 93, S. 302.

⁵ R. Gaddie a. C. P. Stewart, Journ. of Physiol., Bd. 80, S. 457.

g a a r d,¹ для синтеза фосфагена необходимо в качестве источника энергии расщепление углеводов и образование молочной кислоты. Но распад фосфагена не связан с процессом сокращения как таковым, что видно уже из того, что *покоящийся* желудочек лягушки, так же как и остановленное предсердие черепахи, — разрушает фосфаген.

В более или менее тесной связи с только что отмеченными химическими энергетическими процессами стоит, конечно, *потребление* сердцем кислорода. Уже ранее указывалось, что имеется пропорциональная зависимость потребления энергии или кислорода от объема сердца, т. е. от *диастолического* наполнения,² соответственно старлинговскому закону сердца, и что уменьшение частоты сокращений при той же работе всегда идет вместе с *уменьшением* потребления кислорода. Но *повышение обмена при уменьшенной работе* всегда признак сердечной недостаточности, причем в большинстве случаев повышение расхода кислорода относительно больше, чем уменьшение работы; такие поврежденные сердца поэтому работают очень неэкономно. Первым признаком улучшения состояния таких недостаточных сердец под влиянием *гликозидов наперстянки* является снижение потребления кислорода при постоянном или даже возрастающем выходе работы.³

Однако у кролика измененная аноксемией *электрокардиографическая* картина не становится после строфантина снова нормальной.⁴

Другие фармакологические средства могут также значительно повлиять на потребление сердцем кислорода. Так, *ацетилхолин* уже в минимальных количествах (длительная инфузия меньше 0,008 γ в минуту на собачье сердце) понижает потребление кислорода и вызывает улучшение работы сердца (H. G r e m e l s⁵). На сердце холоднокровных⁶ прибавка ацетилхолина действует совершенно аналогично. Так, этим путем можно снижать потребность в кислороде покоящегося желудочка лягушки и предсердия черепахи, так же как и возбуждением *n. vagi*, даже до 50% нормы, в то время как простая остановка вызывает уменьшение самое большее на 25% (ср.

¹ E. L u n d s g a a r d, Bioch. Z., 1934, Bd. 269, S. 308.

² Решающую роль диастолического объема для динамики сердца млекопитающего недавно убедительно доказал C. J. W i g g e r s, Rev. Soc. Argent. Biol., 1934, 10, доп. № 546.

³ H. G r e m e l s, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, Bd. 169, S. 689; R ü h l u. W i c h l e r (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 175, S. 665) нашли под влиянием строфантина у недостаточных сердец, конечно при ином пересчете потребления кислорода (на единицу времени, а не на выход работы), увеличение потребления кислорода при лучшем его использовании (по разности кислорода в артериях и венах). W e e s e u. W i e g a n d (Mediz. u. Chemie, 1934, Bd. II, S. 148, J. G. F a r b e n) нашли по методу W a r b u r g'a, что 0,1—1% прибавка строфантина к переживающей печени или мозговой коре уменьшает потребление кислорода и продукцию углекислоты в этих тканях, а 1—5% кофеина оказывают обратное действие.

⁴ F. K i s c h u. H. S c h w a r z, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1936, Bd. 180.

⁵ H. G r e m e l s, Verh. d. d. pharm. Gesellsch., 13. Tagung, 1936, S. 165, а также письменное сообщение.

⁶ A. J. C l a r k, Quarterly Journ. of exp. Physiol., 1935, vol. 25, p. 181.

G r e m e l s). Сходное благоприятное, хотя и не такое длительное влияние, как ацетилхолин, оказывают на рабочую экономию сердца путем понижения потребления кислорода также и минимальные количества адреналина (ниже 0,05 γ в минуту).

Бóльшие же дозы адреналина действуют чрезвычайно неблагоприятно, вызывая повышение потребления кислорода на 60—90% и соответственно этому — значительное ухудшение выхода работы, по бóльшей части за счет сжигания углеводов. Это тяжелое отравление является предупреждением против применения адреналина при сердечном коллапсе.

В противоположность этому, минимальные дозы адреналина (ниже 0,05 γ), введенные вместе с такими же дозами ацетилхолина (ниже 0,008 γ), так хорошо влияют на сердечную деятельность сердечно-легочного препарата собаки, что питаемые таким образом сердца до 20 часов сохраняют функциональную способность (G r e m e l s).¹

Как уже раньше указывалось, и асфиктические и покоящиеся сердца обладают высоким энергетическим обменом и, вследствие этого, значительным потреблением кислорода.²

Подобно лягушечьему сердцу вероятно и сердце теплокровного может короткое время работать с помощью анаэробных расщеплений, но известно, что сердца теплокровных могут переносить асфиктическое или анаэробное состояние лишь несколько секунд и, что само собой разумеется, непрерывно сокращающееся сердце млекопитающего не может работать с дефицитом кислорода, т. е. так сказать, «в долг».³

Асфиктические, например отравленные цианистым калием, сердца лягушек или морских свинок чрезвычайно редко поддаются влиянию строфантина, в то время как кофеин и адреналин оказывают хорошее действие и на аноксобиотические сердца. Поэтому, вероятно, сердечные гликозиды действуют на оксобиотические процессы обмена в сердце, в то время как кофеин и адреналин не требуют для своего воздействия кислорода.⁴

Автоматия сердца. Сердечная мышца несет в самой себе условия своей деятельности. Возбуждения для автоматического сокращения

¹ H. G r e m e l s, Verh. d. d. ph. Ges., 12. Tg., 1936, S. 165, а также письменное сообщение.

² A. J. C l a r k, Quart. Journ. exp. Physiol., 1935, vol. 25, p. 181.

³ A. R ü h l, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, Bd. 172, S. 578, u. 1933, Bd. 174, S. 96.

⁴ См. H. F r e u n d и соот.; H. S o m m e r k a m p, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 124, S. 248; далее W. K ö n i g, ibid., 1927, Bd. 127, S. 349; 1928, Bd. 134, S. 29. Относительно многочисленных, часто противоречивых экспериментальных данных о влиянии на углеводный обмен сердца таких фармакологических средств, как сердечные гликозиды: кофеин, спартеин и др., см. H. F r e u n d, Verh. d. d. ph. Ges., 1932, Bd. 73, а также W. H a a r m a n n, Bioch. Zeitschr., 1912, Bd. 255, S. 103; соответствующую литературу см. у L. L e n d l e. Вещества наперстянки и родственные им средства, Handbuch d. exp. Pharmacologie, Ergänzungswerk, 1935, Bd. I, S. 207; у H. W e e s e, Digitalis, Georg Thieme, Leipzig 1936, S. 217; по D a v i e s, da C o r t a и H a s t i n g s (Amer. Journ. Physiol., 1934, vol. 110, p. 187), лягушечьи сердца могут обнаруживать потребление кислорода до 15 часов, если их питать рингеровским раствором с тироксинном, в то время как контрольные быстро теряют это свойство.

сердца образуются у лягушки в венозном синусе и проводятся далее в предсердия и желудочек по атриовентрикулярной воронке. В сердце теплокровного они возникают в местах впадения полых вен в синусном узле Keith-Flack'a, который и является ведущей частью сердца и управляет всеми его сокращениями с помощью проводящей возбуждения системы.

Как показали I s c h i h a g a и N o m u r a, ¹ волокна гиссовского (H i s s) пучка ритмически, в такт с сердцем, сокращаются и удлиняются сами вплоть до концевых разветвлений Пуркинье и передают волну своих сокращений непосредственно сердечной мышце. Отсюда следует, что так называемое «проведение возбуждения» есть постоянная волнообразно протекающая *работа*, для которой решающее значение имеет справедливое в отношении всех ритмических действий (разрядов) правило «рефрактерной фазы». ² Каждый отдельный кусочек такого волокна Пуркинье (ложные сухожильные нити) бьется самостоятельно ритмически в рингеровском растворе, часами и днями. ³ Очевидно, что *каждый участок проводящей возбуждение системы способен к автоматии*, которая сейчас же начинается, как только прервана (блокирована) связь этого участка с ближайшей отбивающей такт частью и может вызвать гетеротопное возникновение возбуждений и «экстрасистолию».

Полоски, вырезанные из сердечной мышцы (предсердий и желудочка) холоднокровных и теплокровных животных, тоже автоматически сокращаются и со времен P o t t e r'a, уже в 1897 г. наблюдавшего самопроизвольное, ритмическое сокращение полосок собачьего сердца, широко применяются для физиологических и фармакологических исследований. Как на целых сердцах, так и на полосках сердца, автоматия особенно легко вызывается и поддерживается хлористым барием, но также и строфантином и адреналином, ритм же ускоряется теплом и солями Са, а замедляется солями К. ⁴ Чувствительность к адреналину полосок лягушечьего сердца может быть в десять раз усилена предварительной обработкой сывороткой крови. ⁵

Выключение синусных узлов может быть экспериментально произведено на лягушечьем сердце наложением первой лигатуры Stannius'a

¹ Ischihara u. Nomura, Heart, 1923, Bd. 10, Nr. 4; Seisaku u. Nomura, Mitt. d. med. Fak. d. Kais. Kyushu Univ., Fukuoka, Japan, 1924, Bd. IX.

² О постоянстве «рефрактерного периода» волокон Пуркинье в зависимости от изменений частоты импульсов и «рефрактерного периода» сердечной мышцы см. A. S. Dole and A. N. Drury, *Journ. of Physiol.*, 1932, vol. 76.

см. A. S. Dale u. A. N. Drury, Journ. of Physiol., 1932, vol. 70.
³ По наблюдениям E. P. Pick³ и его сотрудников Ischihara и Rigler, автоматические сокращения волокон Пуркинье возбуждаются адреналином, хлористым кальцием, строфантином, кофеином, камфорой, парализуются хлороформом, хинином, оксалатом, но не цианатом. Ваготропные яды не действуют на волокна Пуркинье. Kl. Woch, 1924, Nr. 16; Ischihara a. Pick, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 29, p. 355; K. Yamazaki, Journ. of Biol., 1930, vol. 12, p. 223, 235 a. 241; M. Wachstein, Verh. d. D. Ges. f. Kreislauff. Breslau 1931, S. 150, u. Zeitschr. f. exp. Med., 1932, Bd. 83.

⁴ Об исследованиях на полосках лягушечьего сердца см. J. E. Pick, f. d. ges. exp. Med., 1918, Bd. 6; ср. F. Harries, ibid.; Amsler u. Pick, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 184, S. 62; Abderhalden u. Gellhorn, ibid., 1920, Bd. 183; 1922, Bd. 196; 1923, Bd. 199; на полосках из сердца черепахи см. Chua. Sollmann, Amer. Journ. of Physiol., 1925, vol. 74; на полосках из сердца теплокровных см. E. Wertheimer et Boulet. Arch. intern. Physiol., 1912, vol. 11; Moorhouse, Amer. Journ. of Physiol., 1913, vol. 31; Taussig a. Messervo, ibid., 1925, vol. 72; Greene a. Siddle, ibid., 1927, vol. 81; см. критический обзор: C. J. Rothberger, Erg. d. Physiol., 1931, Bd. 32.

⁵ Abderhalden u. Gellhorn, см. выше.

на границе между sinus venosus и предсердием, а на сердце млекопитающего и других теплокровных — соскабливанием, вырезыванием или, лучше, охлаждением и перевязкой артерий синусного узла: при установившемся после этого узловом ритме (Knotenrhythmus — атриовентрикулярная автоматия) первоначальная частота сокращений сердца падает приблизительно на одну треть. Однако если сердце сокращается при неблагоприятных условиях, то выключение синусного узла может вызвать длительную остановку сердца. Местное подогревание этого же места возникновения возбуждений повышает частоту пульса.

Уже физиологи прежнего времени высказывали мнение (Langendorff, Engelmann), что «автохронные» сердечные возбуждения постоянно образуются в процессе обмена веществ автоматически сокращающейся сердечной мышцы. В последнее время это предположение привело к выделению из ткани синусного и атриовентрикулярного узла или атриовентрикулярной воронки холодно- и теплокровных животных веществ, возбуждающих автоматию сердца и регулирующих последовательность сокращений (Substances actives Demoor, *Herzhormone* (Haberlandt)).¹ Если не считать необходимого для автоматического возникновения возбуждений присутствия CO₂, оптимальной концентрации H-ионов, а также определенного содержания ионов Ca и K, то до сих пор не удалось еще установить с достоверностью, существуют ли такие возбуждающие автоматию сердца *специфические* синусные вещества, потому что почти из всех органов — печени, легких, поджелудочной железы, селезенки, почек, яичка, яичников и мышц — можно добыть экстракты и продукты расщепления белка, оказывающие влияния на сердечную деятельность. Остается пока открытым и вопрос о том, насколько действие этих «сердечных гормонов» может быть заменено адреналином, гистамином, аденозином, неспецифическими продуктами белкового расщепления и липоидами.

Zwaardemaker² и его ученики защищают тот взгляд, что для возникновения возбуждения необходим так называемый *автоматин*, все время образующийся из исходного вещества, автоматиногена, благодаря β-излучению калия, в больших количествах встречающегося в органах, особенно в мышцах. Этот автоматиноген находили в скелетных и сердечных мышцах в довольно больших количествах в синусах, в крови, а также и в содержащей витамин В пище, и он может быть превращен облучением радием в автоматин. Насколько «автоматин» Zwaardemakera связан с вышеупомянутыми активными веществами сердца — неизвестно (рис. 37).

Угасание автоматии наступает неодновременно во всех частях сердца: сначала останавливаются желудочки, позже предсердия, причем правое предсердие (*ultimum moriens Halleri*), и особенно его участки около устья полых вен, прекращают последними свою ритмическую деятельность. Однако электрокардиографические исследования умирающих показали, что, как правило, человеческое сердце отмирает так, что синусный узел и предсердия останавливаются, а узлы A-V работают, причем могут развиваться экстрасистолы, трепетание и мерцание желудочков,³ связанные могут быть с сокраще-

¹ L. Haberlandt, Das Herzhormon, Jena 1930; Med. Kl., 1931, Nr 34; J. Demoor и Demoor et Rylant, Arch. intern. Physiol., 1922—1930, vol. 20—23.

² H. Zwaardemaker u. Schüler, ср. Ergebn. d. Physiol., 1926, Bd. 25; Pflüg. Arch., 1927/28, Bd. 213—218.

³ Schellong, Kl. Woch., 1923, S. 1394; H. v. Hoesslin, Der Herztod, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 1931, Bd. 39, с относящейся сюда литературой.

Рис. 37

Зна
в серд
Всякое
жидко
кальци
и для
В особ
Пов
с ткан
по себе
ное вре
возник

¹ E.
² M.
235, S. 5
³ G.
⁴ R.
24

ниями долго переживающих волокон Пуркинье, так как еще 67 часов спустя после смерти можно наблюдать ритмические сокращения этих последних на окоченевшем сердце человека.¹

Goldenberg и Rothberger² посвятили несколько работ исследованию электрических процессов, происходящих при возбуждении специфической сердечной мускулатуры, в особенности волокон Пуркинье собачьего сердца. Оказалось, между прочим, что электрограмма волокна Пуркинье замечательно похожа на электрограмму всего сердца и состоит из тонкого начального колебания и следующей за ним более вялой части; обычно возбуждение, как у неповрежденного сердца, идет от перегородки к концам папиллярных мышц. Если самопроизвольная ритмика волокон Пуркинье устранена или понижена повышением концентрации хлористого кальция с 0,03 до 0,28% (подобно тому, как у скелетной мышцы), то автоматия может быть восстановлена, но не адреналином, а строфантином.

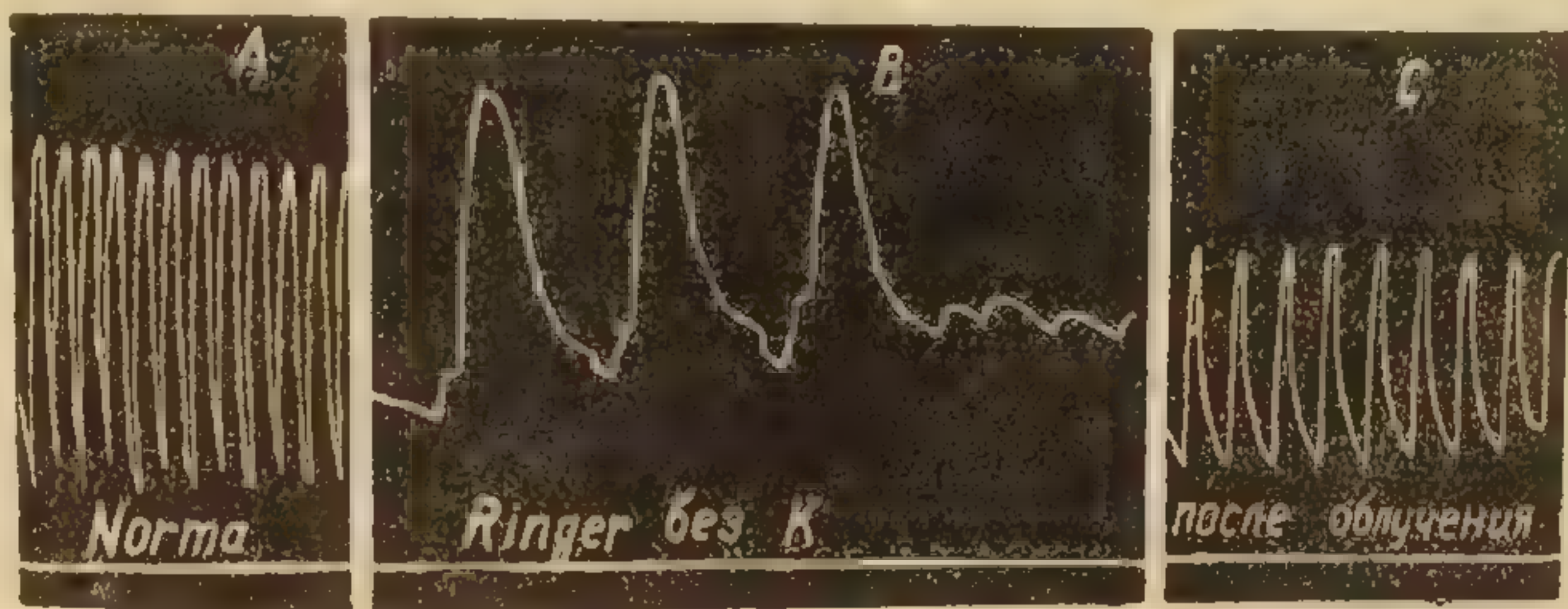


Рис. 37. Действие облучения радием на автоматию сердца по Gooding'у.³
Сердце лягушки: А — нормальное; В — без калия; С — с эманацией.

Значение ионов для сердечной деятельности. Для поддержания в сердце химического равновесия необходима соответствующая среда. Всякое изменение соотношения неорганических ионов в питающей жидкости, например потеря или удаление одного из них — особенно кальциевых солей — имеет последствием для сердца, как, впрочем, и для всех других раздражимых образований, тяжелые расстройства. В особенности на сердце последние проявляются очень быстро и ясно.

Поваренная соль поддерживает изотонию питательной жидкости с тканями. Однако «физиологический раствор поваренной соли» сам по себе не физиологичен, т. е. он не в состоянии поддерживать длительное время функцию сердца. Способность к длительному ритмическому возникновению возбуждения связана с наличием кальция.⁴

¹ E. P. Pick и R. Riegler, Kl. Woch., 1924, Nr. 16.

² M. Goldenberg и C. J. Rothberger, Pflüg. Arch., 1935, Bd. 235, S. 597; 1935, Bd. 236, S. 277; 1936, Bd. 237, S. 295.

³ Gooding, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1932, vol. 44.

⁴ Ringer, Journ. of Physiol., 1887, vol. 8; 1895, vol. 18.

Со времени исследований L. Loeb'a (1898) известно, что для нормальной возбудимости и функционирования органов требуется и является решающим не столько абсолютное содержание, но определенное *взаимное соотношение* действующих ионов (Na, Ca, K, Mg) в окружающей среде, питающей органы (стр. 27). При всяком сдвиге этого равновесия получается одновременно действие *избытка* одного и *недостатка* другого из этих компонентов. Только в этом ограниченном смысле можно сказать, что избыток ионов K вызывает выступающее на первый план «калиевое действие», а избыток ионов Ca — «кальциевое действие».

Избыточное введение *натрия* (обильное потребление соли, питание мясом и кровью и т. д.), при высоком уже (0,6%) содержании NaCl в крови, влечет за собой не столько усиленное действие натрия, сколько *угнетение ионов кальция и калия*,¹ содержащихся в плазме только в виде следов. Поэтому здесь достаточно остановиться на действии этих последних ионов, поскольку они имеют значение для кровообращения.

Действие кальция многими исследователями² объясняется как симпатикомиметическое. Однако это справедливо лишь с значительным ограничением, поскольку кальций в больших дозах (экспериментально) может усилить возникновение в сердце возбуждения, как нормального, так и гетеротопного. При некоторых условиях он повышает чувствительность симпатических нервных окончаний к возбуждающему действию адреналина,³ в особенности же повышает в сердце возбудимость симпатических мионевральных точек приложения действия гликозидов наперстянки (строфанта и т. п.), так что систолическое действие последних усиливается. В больших дозах действие *и одного* кальция может вызвать систолическую контрактуру желудочка.⁴

С другой стороны, *малые дозы* действуют скорее *вагомиметически*, так как при внутривенном введении они усиливают у животного⁵ и у человека⁶ ваготропный рефлекс sinus caroticus, т. е. вызывают небольшое замедление пульса и расслабление сосудов, что имеет лечебное применение при повышенном рефлексорном тоне артериол кожи (холодные ноги и т. д.). Об уплотняющих капилляры и тормозящих транссудацию свойствах солей кальция говорится на стр. 321, т. I и на стр. 234, т. II.

Хотя соли магния при прямом их воздействии⁷ вызывают некото-

¹ Cp. G. Bunge, Zeitschr. f. Biol., 1873/74, ср. стр. 27.

² S. G. Zondek, Kl. Woch., 1923, S. 382.

³ О мерцании желудочков см., например, G r o s s, Pflüg. Arch., 1903, Bd. 99; K o l m u. P i c k, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 185. Уменьшение нормального содержания кальция может также повысить возбудимость нервов, но полное лишение кальция делает их невозбудимыми и парализует; ср. C h i a r i u. F r ö h l i c h, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 64.

⁴ Cp. O. Loe w i, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917/18, Bd. 82/83.

⁵ H e r i n g, Med. Kl., 1927, Nr. 5; Münch. med. Woch., 1927; B o u k k a e r t et R e g n i e r s, Comptes rendus Soc. Biol., 1930, vol. 103.

⁶ B a r a t h, Zeitschr. f. ges. exp. Med., 1925, vol. 45.

⁷ R o t h b e r g e r u. W i n t e r b e r g, Pflüg. Arch., 1911, Bd. 142; K o l m u. P i c k, A b d e r h a l d e n u. G e l l h o r n, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 183; N. B. D r e y e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 105.

рое заме
ших доз
метных

В са
хом вве
тахикар
могут у
после в
ном рас
внутрив

Соли
лягушки
групповых
ного бло

Соли
наперстя
третичн
произвол
щенными
ческой к

Так ж
наперстян
на пережи
чения цен
констрик
как соли
проявляют
нять, что

Ионы
сердце п
калий яв
возбужде
образова
может на
мерцание
теплокро

¹ F r ö
Bd. 97.

² L. Z

³ C r e

Ausg. 3.

⁴ Cp. I

d e l e n b

1911, Bd. 6

Bd. 142, S.

1903; E g n

l e t, Comp

h o r n, см.

O. B.

H o l

K o l

рое замедление сердцебиений, но при оральном введении даже больших доз неповрежденному животному не наблюдается никаких заметных изменений кровообращения.¹

В самое недавнее время Zwillinger с поразительным успехом ввел кристаллический $MgSO_4$ для лечения пароксизмальной тахикардии; 10 см³ 15—20% раствора при внутривенном введении могут устранить приступы.² Заслуживает внимания наступающее после внутривенной инъекции ощущение жара в лице при одновременном расширении кожных сосудов, подобно тому, как бывает после внутривенного введения солей кальция.

Соли двухвалентного марганца по их непосредственному действию на сердце лягушки (торможение возникновения возбуждения, образование периодических групповых сокращений, нарушение проведения до полного атриовентрикулярного блока) аналогичны солям двухвалентных катионов — Ca, Mg и Sr.³

Соли бария⁴ оказывают действие, очень сходное с веществами наперстянки. Особенно выражено при этом повышение возбудимости третичных центров возникновения возбуждений. Оно ведет к самопроизвольной или легко вызываемой автоматии желудочков с учащенными экстрасистолами, а при сильном отравлении — к систолической контрактуре.

Так же, как по своему действию на сердце, соли бария сходны с веществами наперстянки и по их действию на стенки сосудов. Усиление тонуса проявляется на переживающей полоске сосудов,⁵ а также и на живом животном после включения центрального тонуса сосудодвигателей и после паралича окончаний вазоконстрикторов;⁶ следовательно оно имеет периферическое происхождение. Так как соли бария, по видимому, оказывают влияние на все сосудистые области, проявляющиеся и после всякого рода предшествующих параличей, нужно признать, что их действие имеет точку приложения в мышцах.

Ионы калия. При прямом действии на сердце (лягушечье сердце, сердце по Langendorff'y) или при внутривенном введении — калий является ядом, который хотя и может вызвать возникновение возбуждения в синусе (предсердие), но парализует неврораскулярные образования желудочка,⁷ так что при остром отравлении калием может наступить или немедленная остановка (лягушечье сердце) или мерцание желудочков с последующим параличом сердца (сердце теплокровного). Этот паралич не означает смерти сердца, потому что

¹ Fröhlich u. Gussenbauer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1913, Bd. 97.

² L. Zwillinger, Kl. Woch., 1935, Nr. 40; Wien. kl. Woch., 1936, Nr. 19.

³ Cremer u. A. Schweitzer, Zeitschr. f. Kreislauff., 1932, 24 Jahrg., Ausg. 3.

⁴ Cp. Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1875, Bd. 3, S. 216; Thendelburg, ibid., 1909, Bd. 61, S. 256; Бершинин (Werschinin), ibid., 1911, Bd. 66, S. 190; Rothberger u. Winterberg, Pflüg. Arch., 1911, Bd. 142, S. 461; Schedel, Die Wirkung d. Chl. bariums als Herzmittel, Stuttgart 1903; Egmond, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 39, S. 154; Wertheimer et Boulet, Comptes rendus Soc. Biol., 1911, vol. 71, p. 693; Abdalherden u. Gellhorn, см. выше.

⁵ O. B. Meyer, Zeitschr. f. Biol., 1906, Bd. 48, S. 352.

⁶ Holzbach, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 70, S. 183.

⁷ Kolm u. E. P. Pick, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 185.

после удаления избытка калия и восстановления нарушенного равновесия главных ионов введением кальция сердце снова начинает биться.

Этот обратимый паралич желудочка может быть использован в экспериментах для того, чтобы успокоить посредством внутрижелудочковой инъекции 5% раствора KCl ведущее иначе к смерти мерцание желудочка, а затем заставить его инъекцией CaCl₂ и массажем правильно сокращаться.¹ Однако вряд ли это имеет значение для спасения человека от «смерти вследствие мерцания желудочка» (Hering).

Малые, неопасные дозы KCl, введенные внутривенно, несколько замедляют сердцебиения. Вероятно причиной является рефлекс с sinus caroticus, а может быть и непосредственное действие на сердце.² Через кишечник соли калия не оказывают заметного действия. Даже очень большие количества (в виде растительной пищи или в виде водных растворов) не в состоянии вызвать заметного изменения в кровообращении. Все же длительное введение избытка калия с пищей, например при питании почти исключительно растительной пищей, может несколько сдвинуть равновесие калия с другими ионами крови, особенно Na и Ca, и тем самым может оказать влияние на общую возбудимость сосудистых нервов.³

Иннервация. Деятельность желудочков обусловлена следующими факторами, на которые можно оказывать фармакологическое воздействие:

1) ритмом *ведущих аппаратов, производящих возбуждение* (хронотропное действие), 2) скоростью проведения возбуждения в сердце (дромотропное действие), 3) способностью к ответу моторно возбудимых концевых аппаратов (нервов или мышц) в сердце (батмотропное действие), и наконец, 4) имеющимся в данное время внутренним состоянием сердечной мышцы. Последнее, в свою очередь, зависит от двух факторов: от тонуса сердца или степени напряжения его мышцы в состоянии покоя, т. е. в тот период, из которого желудочки переходят в диастолу и систолу, и от сократимости, т. е. увеличения напряжения, которого сердце может достичь во время систолы (сила сердца). Оба эти свойства сердечной мышцы могут изменяться ядами, но также и через нервное влияние (тонотропное и инотропное действие). От тонуса зависит размер диастолы, от тонуса и сократимости — полнота (совершенство *) систолы.

Влияние на частоту сокращений сердца (хронотропия). Ведущую роль в деятельности сердца всегда берет на себя тот центр, который работает быстрее прочих, так что синусный узел теряет свое господство над ритмом сердца, если заторможена его возбудимость или если наступило повышение возбудимости лежащих глубже центров. Торможение синусного узла может, например, наступить от местного

¹ Hering (Gross, l. c.), Wiggers, Amer. Journ. of Physiol., 1930, vol. 92/93.

² Gross, см. выше; Brinkmann, v. d. Velde, Pflüg. Arch., 1925, Bd. 207.

³ Подробный обзор литературы о действии катионов на сердце см. у В. Kisch, Pharmakologie des Herzens; Bethes Handbuch d. norm. u. pathol. Physiol., Bd. 7, H. 1, Teil I, S. 712.

охлаждения или кокаинизации или от повышения тонуса *n. vagi*, а полное выключение — вследствие разрушения, экстирпации или отщипывания (Stannius I). Возбуждение автоматических центров, находящихся на атриовентрикулярной границе и в желудочке, может возникнуть вследствие местного нагревания, повышения тонуса *n. accelerantis* при заторможенном действии *n. vagi* в синусном узле, а также вследствие возбуждения хлористым кальцием, барием или наперстянкой. В таких и им подобных случаях место возникновения ведущего возбуждения передвигается от синусного узла в атриовентрикулярный или желудочковые узлы, ниже места бифуркации гисовского пучка, причем наступает атриовентрикулярная или желудочковая автоматия. При атриовентрикулярной автоматии устанавливается соответствующий ей ритм, при котором возбуждение идет или от атриовентрикулярной границы, как и нормально, к желудочкам, или же в направлении, противоположном нормальному, т. е. к предсердию, причем в этом случае предсердия возбуждаются позже, чем желудочек.¹

Определяющее частоту сердцебиений состояние синусного узла зависит от обоих нервов — *n. vagi* и *n. accelerantis*; последние же получают через свои центры рефлекторное возбуждение от *sinus caroticus* и аорты, от близких к сердцу больших вен и от предсердий (рефлекс Bainbridge), а кроме того оба нерва могут возбуждаться периферически.²

В других местах уже указывалось, что при возбуждении нервов освобождаются в различных органах свойственные организму вещества, которые действуют на функционирующий орган так же, как возбуждение самих нервов. Особенно важны исследования в данном направлении О. Лоэви и его учеников, впервые установивших этот факт на сердечных нервах. Согласно этим исследованиям, *nn. vagi* и *accelerantes* действуют на сердечную мышцу не прямо, а через посредство образующихся при их возбуждении *вагусного* или *акцелерантного вещества* (*Vagus-, bzw. Acceleransstoff*).

Вагусное вещество представляет собой дериват холина, вероятно близкий к ацетилхолину, действие которого, так же, как и холина, снимается атропином. В крови это вещество быстро разлагается эстеразой, становясь недействительным. Присутствие малейших количеств физостигмина защищает его от разрушения эстеразой и таким образом вызывает значительное усиление его действия. Наоборот, атропин делает выполняющий орган (сердечную мышцу) нечувствительным к «вагусному веществу», не тормозя образования его при раздражении *n. vagi*. Атропин только препятствует проявлению результата возбуждения вагуса, но не снимает самое возбуждение.³

¹ D. Scherf, Wien. kl. Woch., 1931, Nr. 37, S. 1157; E. v. Skramlik, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 184.

² О дыхательной аритмии: Anrep, Pasquali, Rössler, Междунаро-
народный физиологический конгресс, Рим 1932; v. Saalfeld, Pflüg. Arch.,
1933, Bd. 231.

³ O. Loewi, Pflüg. Arch., 1921, Bd. 189; о том же на XII Международном
физиологическом конгрессе, Стокгольм 1926; Loewi u. Navratil, Pflüg.

По опытам L á n c z o s возбуждающее действие на сердце оказывает не только органическое вещество, выделяемое изолированным сердцем лягушки при раздражении током п. *vagosympathici*, но и неорганический остаток, получаемый после озолоения этого вещества. Совершенно таким же действием на сердце обладает и физиологический раствор NaCl с небольшой добавкой (0,001%) CaCl_2 . После выключения блуждающего нерва атропином стимулирующее действие жидкости, полученной из сердца после раздражения вагосимпатического узла, сохраняется, а после паралича симпатического нерва, вызванного эрготамином ни эта жидкость, ни физиологический раствор NaCl, с добавкой 0,001% Cl_2 , не дают увеличения сокращений. Жидкость, полученная из сердца, отравленного эрготамином, увеличивает амплитуду сокращений сердца, не отравленного эрготамином или оправившегося от этого отравления. Из этих данных автор выводит заключение, что раздражение п. *vagosympathici* ведет к выделению сердцем кальция (А. Ланцос, Доклад на XV Международном физиологическом конгрессе, 1935, тезисы, стр. 238).

Замедление биения сердца (брадикардия). Тормозящие парасимпатические волокна п. *vagi* угнетают возникновение возбуждения в синусном узле, причем даже в норме имеются большие индивидуальные и возрастные колебания; так, дети, с их слабым тонусом п. *vagi*, обнаруживают высокую частоту пульса (от 1 до 10 лет около 90—100 ударов), люди среднего возраста — 20—50 лет — имеют высокий тонус вагуса при 70 ударах пульса в среднем, пожилые — несколько меньший с числом ударов в 70—80. Физически исключительно работоспособные люди, как, например, хорошо тренированные атлеты, вследствие преобладания тонуса п. *vagi*, обнаруживают, как правило, брадикардию в 55—60 ударов в минуту. Этим объясняется, что вызываемый атропином паралич блуждающего нерва у детей и стариков, когда тонус п. *vagi* сам по себе невысок, почти не отражается на частоте пульса, в то время как в среднем возрасте она может быть значительно увеличена атропином.

Далее, болезненные состояния, прежде всего — высокое кровяное давление, повреждение миокарда, желтуха, некоторые пороки клапанов сердца, могут протекать с обусловленной раздражением блуждающего нерва брадикардией в 40—60 ударов, которая наблюдается, например, при недостаточном питании, голоде с пониженным обменом и при охлаждении области *sinus'a*.

Вызываемое лекарствами понижение частоты сердцебиений может быть вызвано тремя путями: 1) *прямым возбуждением центра п. vagi* в продолговатом мозгу, например такими ядами, как стрихнин, пикротоксин, цикутотоксин, вератрин; 2) *рефлекторным возбуждением центра блуждающего нерва через иннервацию sinus caroticus*. Так действует большое число веществ, точкой приложения которых считали прежде исключительно медуллярный центр п. *vagi*, например CO_2 , кровь при задушении, наперстянка, строфантин, цимарин (Сутаргин), адреналин, морфий, лобелин; 3) *возбуждением периферических окончаний п. vagi или включенных на его пути узлов*, как, например, мускарином, физостигмином, пилокарпином, холином, ареколином, питуитрином и никотином. Алкалоиды никотин, пилокарпин, курарин и цитизин вызывают сначала быстро проходящее возбуждение,

Arch., 1926, Bd. 214; *ibid.*, Plattner; также в Zeitschr. f. Biol., 1925, Bd. 83; H. Fredericq, Arch. intern. de Physiol., 1925, vol. 24; R. H. Kahn, Pflüg. Arch., 1926, Bd. 214.

а пото
ченны
Усл

щений
1) воз
в норм
ствую
вызва

1.
прямо
Центр

блужд
пп.асс
центра

на рит
и посл
потому

тормоз
К и

относ
ние, ко
участн

ном ус
Бол

писыва
считат
наприм
можно
(опыт

В с
сильнее
причем

во всех
при ане
постепен
предсерд

перенап
как реф

1 Н
2 V
биения
ческого

rantis; c
u. Phari
3 K
Journ.,

4 O
легких)
ский ко
5 M
Arch. f.

а потом паралич вагусных, отчасти и симпатических ганглиев, включенных по ходу автономных нервов (синапсов).

Ускорение сердцебиения (тахикардия). Увеличение частоты сокращений сердца может иметь главным образом следующие причины: 1) возбуждение нервов-ускорителей (*accelerantes*), тонус которых в норме находится в равновесии с тонусом п. *vagi* и которые способствуют возникновению возбуждения в сердце; 2) снятие торможения, вызванного блуждающим нервом.

1. Сердечные симпатические нервы могут раздражаться путем прямого или рефлекторного возбуждения соответствующих центров. Центры ускорителей имеют постоянный тонус, но при незатронутых блуждающих нервах центральный тонус вагуса перевешивает тонус пп. *accelerantes*.¹ Оба зависят друг от друга, так как взаимное интра-центральное торможение обычно удерживает в равновесии их влияние на ритм сердца. Поэтому, например, раздражение депрессора вызывает и после перерезки обоих блуждающих нервов замедление пульса, потому что рефлекторно перевозбужденный центр п. *vagi* тогда сильнее тормозит центры пп. *accelerantes*.²

К центрально действующим возбудителям пп. *accelerantes* нужно отнести, кроме телесного напряжения, также и психическое возбуждение, которое у людей с легко возбудимым сердцем, особенно у бывших участников войны (*soldier heart*), выражается иногда в очень значительном ускорении биений сердца при умеренном запросе на его работу.³

Большинство случаев ускорения пульса, которые прежде приписывали прямому действию центра пп. *accelerantes*, надо, наоборот, считать вызванными рефлекторно, через нервы аорты и *sinus'a*. Сюда, например, относится ускорение пульса при анемии мозга, которую можно и экспериментально вызвать прижатием мозговых артерий (опыт *Kussmaul-Tenner'a*).⁴

В общем, выпадение рефлекторного торможения тонуса п. *accelerantis* тем сильнее действует на частоту сердечных сокращений, чем выше тонус п. *vagi*, причем рефлекторное действие аортальных нервов при нормальных условиях во всех без исключения случаях сильнее, чем влияние нервов *carotis*. Поэтому и при анемии мозга вскоре вместо учащения ударов наступает понижение вследствие постепенно прогрессирующего возбуждения аортальных нервов. Тахикардия предсердий, наступающая при заболеваниях сердечной мышцы или при физических перенапряжениях, тоже часто вызывается рефлекторно через *sinus caroticus* или как рефлекс *Bainbridge'a*. Амилнитрит,⁵ повидимому, вызывает выключение

¹ Н. Е. Hering, Pflüg. Arch., 1895, Bd. 60, S. 442.

² v. Brücke, Zeitschr. f. Biol., 1917, Bd. 67, S. 507. Ускорение сердцебиения от кокаина основано, вероятно, на торможении центрального и периферического тонуса п. *vagi*, а также на одновременном возбуждении центра п. *accelerantis*; см. Anrep, Pflüg. Arch., 1880, Bd. 21; U. Mosso, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1887, vol. 23.

³ K. F. Wenckebach, Med. Kl., 1916, Bd. I; Th. Lewis, Brit. med. Journ., 1918, vol. I.

⁴ О физиологических причинах ускорения пульса во время вдоха (растяжение легких) см. Anrep, Pasqual, Rössler; Международный физиологический конгресс, Рим 1932.

⁵ M. Verwor, Arch. f. Physiol., 1879, S. 386.

аортального рефлекса, а эрготамин¹ и иохимбин² — синусного. Местное смазывание аортальных и синусных нервов 2% раствором кокаина³ почти моментально уничтожает оба рефлекса.

Ряд веществ действует прямо на окончания *n. accelerantis* или на включенные по пути их ганглиозные промежуточные аппараты. Эти вещества повышают частоту пульса, непосредственно способствуя возникновению возбуждений. Сюда прежде всего относится тахикардия, вызываемая действием адреналина и родственных ему веществ, кофеином и, может быть, инкретом щитовидной железы. Предварительная обработка животных тироксином вызывает повышенную чувствительность их сердец к таким ядам, как кокаин, адреналин, β -тетрагидронафтиламин, наперстянка и др.⁴

Подобно действию *n. accelerantis* на сердце действует и повышение температуры. Уже изолированное нагревание синусного узла вызывает ускорение сердцебиений. Следовательно повышение частоты пульса при лихорадке несомненно отчасти зависит от повышения температуры, но здесь участвуют и другие факторы, как действие вызывающих лихорадку ядов и повышение основного обмена, одновременно с которым часто возрастает, например при гипертиреозе, и частота пульса.

2. Вторая причина ускорения пульса — снятие обусловливаемого блуждающим нервом торможения возбуждений — может быть вызвана средствами, парализующими *n. vagus*, — прежде всего — атропином, гиосциамином и скополамином, делающими рецепторный аппарат *n. vagus* нечувствительным, в то время как никотин и пилокарпин временно возбуждают ганглиозный аппарат синапсов, а затем парализуют его, чем и вызывают после предшествующей синусной (синапсовой) брадикардии — тахикардию. Синусная тахикардия при отравлении атропином или ягодами красавки может достигнуть очень высоких степеней — до 160—200 ударов. В то время как замедленная, но в остальном нормальная работа сердца не вызывает расстройства кровообращения, большое ускорение работы сердца может значительно понизить эффективность этой работы. Так как при ускорении работы сердца систола укорачивается мало, а диастола значительно больше, то может получиться, что при очень большой частоте пульса, например у человека при 160—180 ударов в минуту (критическая частота по Wenckebach⁵), сокращение предсердий начинается уже в такое

¹ C. Heymans et C. Regniers, Comptes rend. Soc. Biol., 1929, vol. 101, p. 157; Arch. int. Pharmacod., 1929, vol. 36; ibid., 1930, vol. 39; S. Wright, Journ. of Physiol., 1930, vol. 69.

² C. Heymans et J. J. Bouckaert, Arch. intern. de Pharmacodyn., 1930, vol. 38.

³ H. E. Hering, Die Carotissinusreflexe auf Herz und Gefäße, Dresden u. Leipzig 1927; Zeitschr. f. Kreislauff., 1927, Bd. 19.

⁴ H. Freund, D. med. Woch., 1931, Nr. 29; S. Glaubach u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 151; Enderlen u. Bohnenkamp, D. Zeitschr. f. Chir., 1929, Bd. 200; L. Braun, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1929, Bd. 68.

⁵ K. F. Wenckebach, D. Arch. f. kl. Med., 1910, Bd. 101.

время,
Это со
fung),
баний
предсе
Ref

От сте
больш
commi
регуля
ного д
druckz
Heri
regler
прессо
нервы
ния

Первы
мые к
нервы
res), им
gangl.
lare) n
ние —
carotic
ramus
sophar
первой
рую п
geus от
по св
черепа

Обе
вов
Влиян
ного д
телей,

¹ П
имеются
в легких
ния вну
² С
den—Le
Sciences
rung de
phische
clinique
Med.; D
³ С

время, когда предшествующая систола желудочка еще не закончена. Это состояние обозначают как «закупорку предсердия» (Vorhofspropfung), и оно отмечается на электрокардиограмме сближением колебаний (волн) *T* и *P* (наложением последовательной волны *P* на волну предсердия).

Рефлекторное влияние центров блуждающего и ускоряющего нервов. От стенки аортальной дуги,¹ между ее корнем и местами ответвлений больших артерий, а также от расширенного места разделения *a. carotis communis* — (sinus caroticus) — отходят центростремительные нервы —

регуляторы кровяного давления [Blutdruckzügler (Н. Е. Hering), Blutdruckregler (Kahn)], прессорецепторные нервы кровообращения (Еб. Косх). Первые, обозначаемые как аортальные нервы (nn. depressores), имеют свой узел в gangl. nodosum (jugulare) n. vagi, последние — как нервы sinus caroticus проходят в ramus caroticus glossopharyngei, т. е. в первой ветви, которую n. glossopharyngeus отдает сейчас же по своем выходе из черепа² (рис. 38).

Обе эти пары нервов находятся под влиянием артериаль-

ного давления и имеющих в крови различных химических раздражителей, воздействия которых на эти нервы рефлекторно передаются

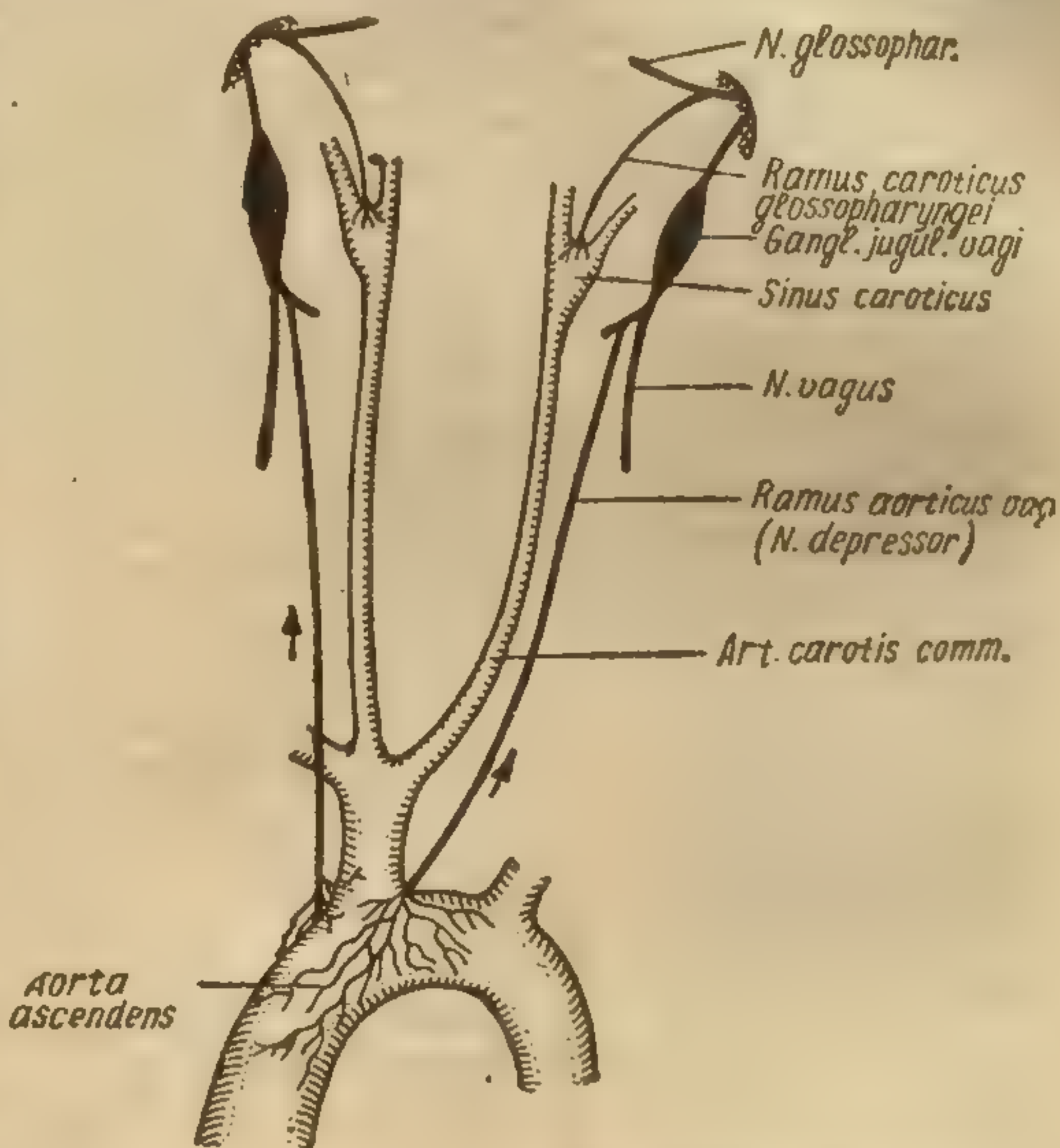


Рис. 38. Схема прессорецепторных нервов³ (по Косх'у).

¹ По Dalу и Verneу: рецепторы для рефлекторного возбуждения n. vagi имеются и в стенке грудной аорты, в левом желудочке, в коронарных артериях и в легких. Все они вместе вызывают замедление пульса в ответ на повышение давления внутри или на растяжение. Journ. Physiol., 1927, vol. 62, p. 330.

² Сводку см. Н. Е. Hering, Carotissinusreflexe auf Herz und Gefäße, Dresden—Leipzig 1927; C. Heymans, Le sinus carotidien etc., Revue belge des Sciences méd., 1929, vol. 1, Nr. 6—7; Eberh. Koch, Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufes, Dresden—Leipzig 1931; D. Danielopolu, Die viscerographische Methode, Berlin 1930, у S. Karger; P. Regniers, Le sinus carot. en clinique, Revue belge de Scienc. méd., 1930, Nr. 7; R. H. Kahn, Zeitschr. f. exp. Med., D. Danielopolu с сотр., ibid., 1930, Bd. 70.

³ См. стр. 375.

центрам *n. vagi* и *n. sympathici*, дилататорам и констрикторам и при помощи такого центрального управления регулируют как вы-

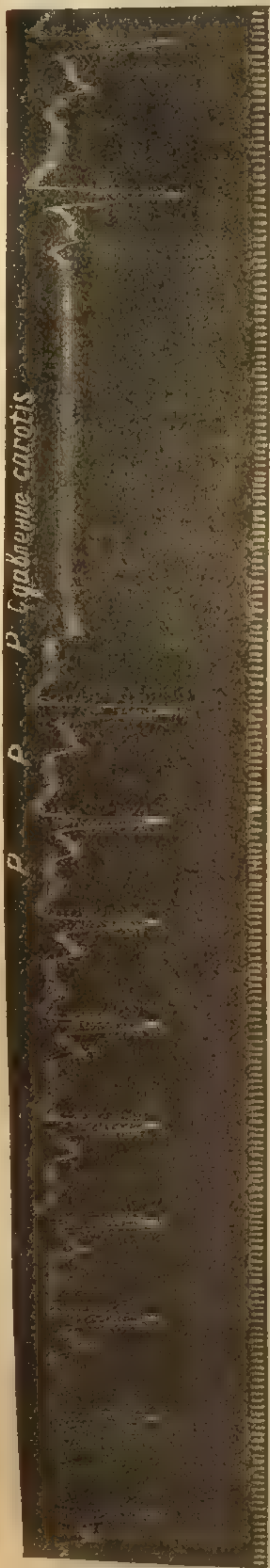


Рис. 39. Аудикулярная тахикардия, прерванная сдавлением *a. carotis* по W. Dressler.

соту артериального давления, так и ритм работы сердца. Раздражение этих нервов (давление от растяжения сосуда) и химические раздражения, исходящие изнутри, давление, царапание, электрическое раздражение (производимые снаружи) вызывают два рефлекса, качественно одинаковые (при различных видах раздражения *), влияющие на кровообращение. Один из них вызывает снимаемое атропином замедление работы сердца, а второй обуславливает неустрашимое атропином падение кровяного давления. Замедление сердцебиений происходит благодаря рефлекторному возбуждению центра *n. vagi* и торможению центра ускоряющих нервов, а понижение кровяного давления — вследствие рефлекторного возбуждения почти всех сосудистых областей, снабженных вазодилататорами (внутренности, мышцы, железы и слизистые) и рефлекторного же торможения всех сосудосуживающих нервов. Кроме того раздражение как аортальных, так и каротидных нервов через *parasympathicus* понижает выделение адреналина надпочечниками,¹ так что и этим путем получается ослабление антагонистически действующего *n. sympathici*. Сосуды мозга, легких и почек повидимому только пассивно участвуют в этих рефлекторных процессах. Наоборот, коронарные сосуды, сосудосуживающие нервы которых доходят до сердца в общем стволе *n. vagi*, находятся под тоническим влиянием регуляторов кровяного давления, вследствие чего при повышении кровяного давления наступает сужение, а при падении — расширение коронарных сосудов.² Рефлекторное действие на сердце выражается не только во влиянии на частоту пульса и регуляцию коронарного кровообращения; весьма существенно влияние и на другие свойства сердца, что в некоторых случаях обнаруживается при раздражении³

¹ Richards a. Wood, Amer. Journ. of Physiol., 1915, vol. 39.

² Ср. Anrep a. Segall, Heart 1926, vol. 13.

³ Наоборот, выключение синусных и аортальных нервов, а также прижатие сонных артерий вызывают

синусоа
сократи
ния и и
ной та

• К.

ную чув
телям,
опыты, д
никотина
ственно
вирован
период,
конечно
ляцией.
к акапн
понижен
рованной
пассивно
При впр
предвари
J. J. В
1935. Те

Резу
предсерд
место сд
sinus car
а тем сам
pathici,
читься у
хнальной
от мест
важнейш

В об
участие
регулиру
снабже
нервам

Бро
тоническ
этого по
ров, а п
расшире
нервов
тонуса н
ния бол

и облегч
в виде э
ющей об
Münch.
1930, vol
1 Н.
2 Н.

центрам п. vagi и п. sympathici, дилататорам и конstrictорам и при помощи такого центрального управления регулируют как вы-

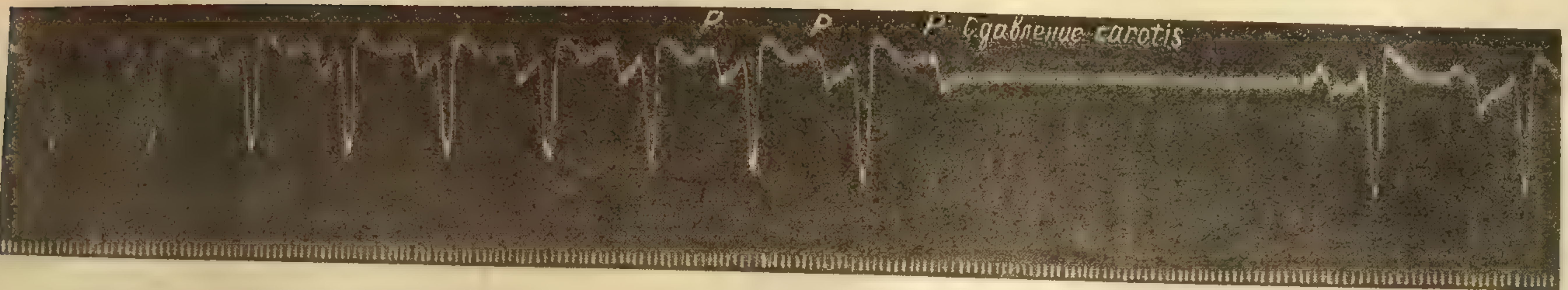


Рис. 39. Аурикулярная тахикардия, прерванная сдавлением а. carotis по W. Dressler'y.

соту артериального давления, так и ритм работы сердца. Раздражение этих нервов (давление от растяжения сосуда) и химические раздражения, исходящие изнутри, давление, царапание, электрическое раздражение (производимые снаружи) вызывают два рефлекса, качественно одинаковые (при различных видах раздражения*), влияющие на кровообращение. Один из них вызывает снимаемое атропином замедление работы сердца, а второй обуславливает неустрашимое атропином падение кровяного давления. Замедление сердцебиений происходит благодаря рефлекторному возбуждению центра п. vagi и торможению центра ускоряющих нервов, а понижение кровяного давления — вследствие рефлекторного возбуждения почти всех сосудистых областей, снабженных вазодилататорами (внутренности, мышцы, железы и слизистые) и рефлекторного же торможения всех сосудов суживающих нервов. Кроме того раздражение как аортальных, так и каротидных нервов через парасympathicus понижает выделение адреналина надпочечниками,¹ так что и этим путем получается ослабление антагонистически действующего п. sympathici. Сосуды мозга, легких и почек повидимому только пассивно участвуют в этих рефлекторных процессах. Наоборот, коронарные сосуды, сосуда суживающие нервы которых доходят до сердца в общем стволе п. vagi, находятся под тоническим влиянием регуляторов кровяного давления, вследствие чего при повышении кровяного давления наступает сужение, а при падении — расширение коронарных сосудов.² Рефлекторное действие на сердце выражается не только во влиянии на частоту пульса и регуляцию коронарного кровообращения; весьма существенно влияние на другие свойства сердца, что в некоторых случаях обнаруживается при раздражении

* Richards a. Wood, Amer. Journ. of Physiol., 1915, vol. 39.

¹ Ср. Ангер а. Segall, Heart 1926, vol. 13.

² Наоборот, выключение синусных и аортальных нервов, а также прижатие сонных артерий вызывает

синус сокращения и ритмной

нуо чу телам, опыты никоти ственн вировая период конечн лцией к акап пониж рованн пассив При в предва J. J. H 1935. Т

Ре предсе место с sinus с а тем с rathici читья хильн от мес важней

В участ регул снабж нервн

Бр тоничес этого п ров, а расшир нервов тонуса ния бо

и обле В виде ющей о Münch. 1930, v

1 Н Н 2 Н

синусоаортальных нервов затруднением проводимости, уменьшением сократимости, прекращением гетеротопного возникновения возбуждения и исчезанием экстрасистол, а также подавлением пароксизмальной тахикардии (рис. 39).

* К. Нейманс'ом и Вюскаерт'ом, установившими впервые рефлексогенную чувствительность области *sinus caroticus* по отношению к химическим возбудителям, что было подтверждено рядом исследователей, были поставлены новые опыты, доказавшие, что инъекции слабых доз сернистого натрия, цианистого калия, никотина, лобелина или ацетилхолина в нормальную *a. carotis* вызывает непосредственно повышение вазомоторного тонуса ■ нормальной конечности, но не в денервированной. За этой первой фазой рефлекторного сужения сосудов следует второй период, в течение которого наступает падение артериального давления в обеих конечностях. Это падение давления следует за рефлекторной избыточной вентилицией, вызванной впрыснутым веществом; избыточная вентилиция приводит к акапнии, следствием чего является понижение тонуса вазомоторного центра ■ понижение давления ■ нормальной конечности. Понижение давления в денервированной конечности, наблюдаемое параллельно с этим, надо рассматривать как пассивное и вторичное, вызванное общим снижением артериального давления. При впрыскивании яда ■ *a. carotis communis*, коротидный синус которой был предварительно денервирован, этих явлений не наблюдается (К. Нейманс и J. J. Вюскаерт. Доклад на XV Международном физиологическом конгрессе. 1935. Тезисы. Стр. 98.) *

Результат опыта с надавливанием на *n. vagus* при трепетании и мерцании предсердий и при экстрасистолии имеет ту же, указанную выше, причину, если место сдавливания находится в области *sinus caroticus*; если же место лежит ниже *sinus caroticus*, то последний обескровливается. При этом тонус синусных нервов, а тем самым рефлекторно и тонус *n. parasympathici*, уменьшается, тонус же *n. sympathici*, наоборот, растормаживается и повышается, благодаря чему может получиться улучшение болезненного состояния при судороге венечных сосудов, бронхальной астме, отеке легких и кардиальной астме. Таким образом в зависимости от места прижатия *a. carotis*, можно повлиять противоположным образом на важнейшие вегетативные функции сердца и легких.¹

В общем, в рефлекторном действии на сердце принимают большее участие аортальные нервы, из которых левый сильнее. Эти нервы регулируют преимущественно коронарное кровоснабжение и кровоснабжение тела, а приток крови к мозгу регулируется прежде всего нервами carotis.

Бронхиальная мускулатура, по Н. Е. Негинг,² находится также под тоническим влиянием нервов, регулирующих кровяное давление. Вследствие этого подъем кровяного давления вызывает повышение тонуса и бронхоконстрикторов, а понижение кровяного давления — падение тонуса с расслаблением мышц и расширением бронхов. Аналогичным образом зависит от прессорецепторных нервов и кишечная иннервация. Таким образом исчезновение или уменьшение тонуса нервов (каротидного *) sinus'a и аорты вызывает полное изменение состояния большей части вегетативной нервной системы (иррадиация рефлексов по

и облегчают рефлекторное наступление гетеротопного возникновения возбуждения в виде экстрасистолической желудочковой аритмии, особенно после предшествующей обработки хлористым барием, строфантином и аконитином: ср. B. Kisch, Münch. med. Woch., 1921, S. 1317; Regniers, Arch. intern. Pharmacodyn., 1930, vol. 39; A. Schott, Kl. Woch., 1932, Nr. 46.

1 H. E. Hering, D. med. V.
2 H. E. Hering, см. выше.

Kisch'y),¹ если только вегетативные центры не подвергаются одновременно влиянию, кроме этих весьма эффективных рефлексов, еще и других факторов. Вместе с учащением сердечных сокращений и повышением кровяного давления улучшается коронарное кровоснабжение, повышается возбудимость и облегчается возникновение гетеротопного возбуждения в сердце; дыхание становится чаще и вследствие расслабления бронхов — глубже, одновременно наступает торможение движений кишечника. Так как сосуды мозга и легких менее подчинены влиянию вазомоторов, они при уменьшении тонуса регуляторов кровяного давления так же, как и коронарные сосуды не сокращаются (подобно сосудам других областей, например брюшной, а остаются расширенными*) и потому лучше снабжаются кровью и кислородом. Лучшее кровоснабжение сердца усиливается еще и вследствие сокращения мезентериальных вен, которые подчинены регуляторам кровяного давления и суживаются при падении кровяного давления, увеличивая таким образом количество притекающей к сердцу крови; повышение кровяного давления действует обратно.³

При длительном одновременном выключении всех прессорецепторных нервов (выключение только обоих аортальных или только синусных нервов недостаточно) у кроликов и собак развивается *длительное повышение кровяного давления* с расширением и гипертрофией сердечной мышцы, а также аортальный склероз, локализующийся главным образом в *media* и выраженный тем сильнее, чем выше кровяное давление. Вместе с тем у кроликов наблюдаются симптомы базедовой болезни: широкая глазная щель, *protrusio bulbi*, широкие зрачки, тахикардия, как признаки растормаживания симпатического нерва. Резкое изменение аорты может быть вызвано перерезкой аортальных нервов, если кровяное давление, кроме того, по временам повышается инъекциями адреналина.⁴

Кроме *сердечных рефлексов*, вызываемых с аортальной стороны кровообращения при помощи регуляторов кровяного давления, существует еще рефлекс, возникающий в устьях больших вен и в предсердиях, впервые наблюдавшийся *Bainbridge*. Он проявляется в виде ускорения сердца, когда благодаря более сильному венозному притоку растягиваются окологердечные части вен и предсердия; афферентные пути этой рефлекторной дуги проходят вместе с чувствительными волокнами блуждающего нерва.⁵

Значение выключения нервов для работы сердца. Важное значение иннервации, служащей для регуляции сердечной деятельности, очень ясно проявляется на лишенных нервов сердцах.

Выключение сердечных нервов было впервые испробовано *Friedenthal* на собаке и кролике, но только позже проведено систематически *Санноном* с сотрудниками. Сердца, совершенно

¹ B. Kisch, Verh. d. D. Ges. f. Kreislauff., 1931, S. 131; Zbl. f. exp. Med., 1926, Bd. 50; Eberh. Koch, Kl. Woch., 1932, Nr. 6; Hering, см. выше; Danielopolu, см. выше.

² О рефлекторном влиянии на дыхание регуляторов кровяного давления ср. C. Heymans, J. J. Bouckaert et L. Dautrebande, Arch. int. de Pharmacodyn., 1930, vol. 39; также C. Heymans, Wien. kl. Woch., 1931, Nr. 22; далее, см. отдел «Дыхание», т. II, стр. 5.

³ A. Fleisch, Pflüg. Arch., 1930, Bd. 226.

⁴ Eberh. Koch, Zeitschr. f. Kreislauff., 1927, Bd. 19; E. Koch u. H. Mies, Krankheitsforsch., 1929, Bd. 7; Zeitschr. f. Kreislauff., 1927, Bd. 19; M. Nordmann, Krankheitsforsch., 1929, Bd. 7; E. Koch, Selbststeuerung u. s. w., см. выше.

⁵ E. A. Bainbridge, Journ. of Physiol., 1915/16, vol. 50; Anrep & Segall, ibid., 1926, vol. 61.

лишенные
запросах
частота и
таким обр
выключени
отчасти об
временно
за собой н
ной мышц
оно не мо
ности в ки
проходят г
latum.³ М
ческими це
ным с при
(66% смер
ческого ст
жения, ко
до V спин
n. vagus.
правило,
нервов: их

Провед
скорость
сердца и
воронка х
нее провод
У человек
туре желу
грамме, ко
0,2 секунд

¹ Для
stellata, так
ческие узль
но n, Lew
² End
1927, Bd. 20
³ E. A.
1926, Bd. 52
D. Jones
chesin, Z
Danielo
chirurgique
лечения гру
который пр
сосудам и с
с подавлени
(левосторонн
gangl. stella
кон, идущи

лишенные нервов по методу С а н н о н'а,¹ оказались при обычных запросах к ним вполне работоспособными, но при усиленной работе частота их сокращений почти не изменяется, уже не соответствуя, таким образом, большему напряжению организма.² Следующее за выключением нервов большее или меньшее ухудшение работы сердца отчасти объясняется также тем, что удаление сердечных нервов одновременно выключает влияние нервов венечных сосудов, а это влечет за собой нарушение рефлекторной регуляции притока крови к сердечной мышце, вследствие чего при более высоких запросах к сердцу оно не может удовлетворить своей неизбежно повышенной потребности в кислороде. Проводящие боль пути, идущие от сердца и аорты, проходят главным образом вместе с nn. *cardiaci inferiores* к *gangl. stellatum*.³ Многократно пробовали применить их перерезку с терапевтическими целями при *angina pectoris*. Однако нужно быть очень осторожным с применением этой операции из-за опасности для работы сердца (66% смертности). Кроме того, грудная часть пограничного симпатического ствола принимает через nn. *cardiaci thoracales* болевые раздражения, которые проводятся через *rami communicantes* от VIII шейного до V спинного в спинной мозг. Шейная часть симпатического нерва, n. *vagus*, вместе с депрессором и nn. *vertebrales*, повидимому, как правило, не содержат чувствительных сердечных или аортальных нервов: их раздражение вызывает сосудистые рефлексы, но не боль.

Проведение возбуждения в сердце (дромотропия). Как известно, скорость проведения возбуждения различна в различных частях сердца и особенно уменьшена в узле Тавара (атриовентрикулярная воронка холоднокровных); рабочая мускулатура сердца тоже медленнее проводит возбуждение, чем специфическая проводящая система. У человека время проведения от мускулатуры предсердия к мускулатуре желудочка, отвечающее расстоянию *P—R* на электрокардиограмме, колеблется между 0,13—0,19 секунды; время проведения больше 0,2 секунды считается ненормальным. Замедление проведения в узле

¹ Для полного устранения нервов недостаточно выключения только *gangl. stellata*, так как, по Jonescu и др., из верхних грудных узлов (II—VI симпатические узлы) к сердцу подходят усиливающие симпатические волокна (С а н н о н, Lewis a. Britton, Amer. Journ. Physiol., 1926, vol. 77, p. 326).

² Enderlen, Bohnencamp u. Eismayer, D. Zeitschr. f. Chir., 1927, Bd. 200 u. 206.

³ E. A. Spiegel u. S. Wassermann, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1926, Bd. 52, S. 180; D. Jonescu, Zeitschr. f. kl. Med., 1928, Bd. 107, S. 415; D. Jonescu corp., Pflüg. Arch., 1928, Bd. 219, S. 47; Jonescu u. Ena-chesin, Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgeschichte, 1928, Bd. 185, S. 476; Danielopolu, L'angine de poitrine, Bucarest 1924, et Résultats du traitement chirurgical de l'angine de poitrine, Bucarest 1932 (Результаты хирургического лечения грудной жабы). Предостережение от экстирпации *gangl. stellatum*, через который проходят симпатические сосудорасширяющие волокна к коронарным сосудам и симпатические волокна миокарда; благоприятные результаты операций с подавлением прессорных рефлексов с помощью по большей части односторонней (левосторонней) перерезки шейной части симпатического нерва при сохранении *gangl. stellatum*, перерезки *rami communicantes* от C_{VI} D_I n. *vertebralis* и волокон, идущих к шейной части n. *vagi*.

Тавара или в атриовентрикулярной воронке, вероятно, обусловлено замедлением сокращений специфической мышечной системы в этом месте, которое представляет собой естественный блокирующий пункт и важный предохранитель для желудочков по отношению к возникающей в предсердиях тахикардии всякого рода, особенно же трепетанию, мерцанию предсердий (Rothberger).¹ При этом время проведения тем больше удлиняется, чем чаще при постоянной температуре следуют друг за другом сокращения, что имеет важное значение для регуляции деятельности желудочков. Скорость проведения возбуждения зависит далее от температуры; эта скорость растет с повышением последней и падает при охлаждении. При более высоких температурах наступает наркоз (Wärmeparkose) А-V-воронки при бьющихся предсердиях и сохраненной возбудимости желудочка.²

Так как проведение возбуждения в узле Тавара уже в норме замедлено по сравнению с быстрым проведением в остальных частях специфической системы, то нетрудно вызвать механическими или функционально влияющими воздействиями полный перерыв проведения возбуждения именно в этом месте и таким образом пробудить автоматию желудочка. Искусственно можно прервать здесь проведение наложением II лигатуры Stannius'a и другими механическими воздействиями или раздражением n. vagi, отравлением наперстянкой, утомлением проводящих путей при тахисистолии предсердий (трепетание и мерцание предсердий); патологически проводимость прерывается при сдавлении опухолью и натяжении рубцом, при недостатке кислорода (асфиктический а-v-блок), а также при стенозировании (сужении и закупорке ветви коронарных артерий, снабжающей проводящую систему кровью), например ramus sept. левой а. coronaris у собаки.³ Нередко частичный перерыв проведения (частичный блок) может перейти в полный вследствие повышения запроса на работу сердца или действия наперстянки, но и, наоборот, полный блок может при параличе n. vagi атропином или при возбуждении n. accelerans вследствие телесного напряжения, психического возбуждения или воздействия адреналина снова превратиться в частичный.

Полный перерыв проведения возбуждения на границе предсердий и желудочков имеет то следствие, что предсердия и после этого остаются подчиненными, как в норме, влиянию синусного узла, но желудочки останавливаются до тех пор (преавтоматическая пауза), пока не придут в деятельное состояние третичные центры возникновения возбуждения, когда желудочки начинают сокращаться со своим

¹ С. J. Rothberger, Erg. d. Physiol., 1931, Bd. 32, S. 579 ff. Здесь же указана вся относящаяся сюда литература.

² С. Amsler u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 84; Mangold u. Kitamura, Pflüg. Arch., 1923, Bd. 201; Ishihama, ibid., 1924, Bd. 202.

³ R. H. Kahn, Pflüg. Arch., 1916, Bd. 163; Tandler, Anatomie des Herzens, Jena 1913; а-v-пучок снабжается главным образом ветвями правой венечной артерии.

собствен
нем, пр
блока
щий от
переры
С начал
чувстви

Возн
щего и у
тормози
а возбу
располо
сердечн
влияни
а-v-блок
автомат
жены бл
как и вы
дочков.
хронотр
доказать
действие
так как
а-v-пров
сердия б
gans пов
вый — а-
перстян
действию
зависят
nn. accel
щего син

Спос
концевых
Здесь
мость час
возбужде
сердечно
непосред
которой
Вместе с
и притом
чем пров

¹ Roth
ibid., 1911,
v. Lhot
E. P. Pic
² См.

собственным ритмом, более медленным, чем нормальный ритм, в среднем, приблизительно, 30 ударов в минуту. При переходе частичного блока в полный наступает *симптомокомплекс Adams-Stocke's*, зависящий от длительной преавтоматической паузы, ведущей вследствие перерыва кровообращения к опасным для жизни обморокам и к смерти. С началом автоматии желудочка при полном блоке проведения самочувствие больного улучшается.

Возникновение возбуждения находится под контролем блуждающего и ускоряющего нервов в том отношении, что возбуждение первого тормозит возникновение импульсов в синусном и таваровском узлах, а возбуждение *nn. accelerantes* ему способствует. Но в то время как расположенные в желудочке центры, если они берут на себя управление сердечной деятельностью, больше уже не подчиняются тормозящему влиянию *n. vagi*, окончания *nn. accelerantes* и после наступления а-в-блока все еще сохраняют свое влияние на желудочки. Поэтому автоматически сокращающиеся желудочки не могут быть заторможены блуждающим нервом (*кажущийся паралич n. vagi*),¹ так же как и вызванная BaCl_2 систолическая остановка или трепетание желудочков. Ускоряющие нервы сердца могут, наоборот, ясно усилить хронотропию автоматически сокращающегося желудочка. Можно доказать наличие существенных функциональных различий между действием *nn. vagi* и *nn. accelerantes* обеих (правой и левой) сторон, так как правый *n. vagus* останавливает все сердце, а левый, затрудняя а-в-проводимость, тормозит только желудочки, между тем как предсердия беспрепятственно продолжают сокращаться; правый *n. accelerans* повышает главным образом возбудимость синусного узла, а левый — а-в-узла. Хлористый барий, а также хлористый кальций и *наперстянка* делают желудочковые центры особенно доступными воздействию ускоряющего нерва. Нормально эти центры в такой степени зависят от синусного узла, что только тогда отвечают на раздражения *nn. accelerantes*, когда одновременно угнетена деятельность тормозящего синусного узла, например местным охлаждением.²

Способность отвечать на раздражения возбудимых двигательных концевых аппаратов (батмотропия).

Здесь нужно оговорить, что проведение возбуждения и возбудимость часто нельзя разделить друг от друга, так как распространение возбуждения само основано на наличии возбуждения. Возбудимость сердечной мышцы изменяется в зависимости от фазы сокращения: непосредственно за систолой следует рефрактерная фаза, во время которой мышца не возбудима или менее возбудима, чем вне этой фазы. Вместе с постепенным расслаблением повышается возбудимость сердца и притом возрастает скорее, чем способность его к сокращению и чем проводимость узла Тавара или гисовского пучка; как уже было

¹ Rothberger u. Winterberg, Pflüg. Arch., 1910, Bd. 132 n. 135; ibid., 1911, Bd. 141, u. 1913, Bd. 150; Cushny, Journ. of exp. Med., 1897, vol. 2; v. Lhotak, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 58; A. Fröhlich u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 84.
² См. предыдущую выноску.

указано выше, учащение возникновения возбуждений в синусе и ускорение ритма предсердий всегда вызывают затруднение проведения, а потому при высокой частоте легко возбудимых сердечных сокращения их могут быть очень слабы или даже совсем прекратиться.

Повышенная возбудимость встречается при раздражении п. vagi,¹ при лихорадке, при воспалительных процессах в мускулатуре сердца (миокардит) или в специфической сердечной ткани, при склерозе коронарных сосудов, а также при их закупорке, при субэндокардиальных кровотечениях, гипертиреозидизме и базедовой болезни или при воздействии бактериальных ядов и т. д. Повышенная возбудимость обнаруживается обычно в быстром росте частоты пульса уже при небольшом увеличении работы и в большой чувствительности к таким лекарствам и ядам, как наперстянка, адреналин, кокаин. Крайней границей для нормальной тахикардии при напряженной работе считают частоту пульса в 160—170 ударов в минуту, в то время как при гетеротопной тахикардии она может достигнуть 240; при трепетании предсердий — 280—400 и мерцании их (по W e n c k e b a c h²) — 600.

Многократный опыт учит, что естественные возбуждения, возникающие в сердце, обладают «энергетическим избытком возбуждения»,³ которое во много раз (4—8) превышает пороговую величину его, необходимую для того, чтобы вызвать систолу. Это сверхпороговое естественное возбуждение сердца или может быть ослаблено уже в месте своего образования, например ядами (усиление действия п. vagi хлоралгидратом) или же, при расстройствах проведения, особенно при возникновении экстрасистол или трепетания и мерцания предсердий, претерпеть такое ослабление, что несмотря на неизмененную или лишь немного пониженную способность сердца отвечать на раздражение, наступает, вместо правильных сокращений желудочка, желудочковая аритмия (самостоятельный ритм желудочков *).

Влияние на состояние сердечной мышцы (тонотропия и инотропия). При оценке *тонуса сердечной мышцы*⁴ надо считаться не только с давлением, вызываемым наполнением сердца, но и с частотой его сокращений. При ускорении сердцебиений состояние напряжения сердечной мышцы кажется больше, потому что полное расслабление, соответствующее положению покоя, еще не наступает к моменту возникновения систол, а при замедлении наблюдается кажущееся понижение тонуса, так как при том же давлении сердце может (вследствие более продолжительной диастолы) лучше наполняться кровью. Таким образом вследствие одновременного изменения частоты сердце-

¹ J. Field u. Brücke, Pflüg. Arch., 1926, Bd. 213, и др.: раздражение п. vagi у лягушечьего сердца укорачивается хронаксия, т. е. повышается возбудимость сердца; ср. также L a p i c q u e et V e i l, Comptes rend. soc. biol., 1924, vol. 91, p. 1207; M. L a p i c q u e et H. F r é d é r i c q, Arch. int. Physiol., 1924, vol. 23.

² W e n c k e b a c h, Die unregelmäßige Herztätigkeit, 1914, S. 137.

³ A l c o c k u. H. H. M e y e r, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1903, S. 232; S c h e l l o n g, Zeitschr. f. Biol., 1925, Bd. 82; K u p e l w i e s e r, Wien. biol. Ges., доклад, 22 июня 1925.

⁴ O. F r a n k, Sitzungsberichte d. Ges. f. Morph. u. Physiol., München 1898, Bd. 14; Zeitschr. f. Biol., 1901, Bd. 41; F. B. H o f f m a n n, Pflüg. Arch., 1901, Bd. 84; H. S t r a u b, Dynamik des Säugetierherzens, Habilitationsschrift, München 1914; K i e s e l, Pflüg. Arch., 1923, Bd. 199.

биений не
раздражен
блуждающ
раздражен

Как и у
внутреннег
так действу
бым тонус
старлингов
диастолы,

Синус и
питающего,
Величина из
отделении ег
легче может
сердце оказ
путем, на же
баки, сердеч
возбуждения
ступлению н

Наоборот
путем его ра
ботки сердца
дочка так по
вающих конт
кальций и т.

Так как
■ синусе и
кальцием в
ветствующе
туру.

Точно

хлористым

В то вр

желудочка

п. accelera

лудочка. П

слабо или

вещества,

пилокарпин

(нотропн

этих ядов
прерван ги

¹ O. F r

² C. A m

Arch. f. exp.

1925, Bd. 83;

Arch. f. exp.

³ D. S c

⁴ A. F r

⁵ R. K o

23 Г. М

биений нельзя одно изменение объема сердца — уменьшение его при раздражении ускоряющего нерва и увеличение при раздражении блуждающего — считать доказательством тонотропного действия этих раздражений.

Как и у других полых мышечных органов, внезапное повышение внутреннего давления в сердце вызывает повышение его тонуса;¹ так действуют наперстянка, адреналин и кофеин. Если сердце со слабым тонусом должно совершить большую работу, то оно, согласно старлинговскому закону сердца, должно сильнее расширяться во время диастолы, чем сердце с нормальным тонусом.

Синус и предсердия (верхнее сердце) у лягушки и жабы, а вероятно и у млекопитающего, обладают решающим влиянием на величину систолы желудочка. Величина изотонического сокращения желудочка значительно возрастает при отделении его от верхнего сердца, и тогда под воздействием лекарств (строфантин) легче может наступить систолическая остановка. Поэтому очевидно, что верхнее сердце оказывает постоянное тормозящее влияние, может быть гормональным путем, на желудочек сердца лягушки или жабы.² Судя по опытам на сердце собаки, сердечный синус теплокровного, по видимому, тоже тормозит возникновение возбуждения в подчиненных центрах, и его выключение благоприятствует наступлению ненормального ритма.³

Наоборот, при одновременном (с верхним сердцем) возбуждении желудочка путем его растяжения, повышения в нем давления или предшествующей обработки сердца адреналином, кофеином и т. д., «готовность к контрактуре» желудочка так повышается, что сами по себе недостаточные количества средств, вызывающих контрактуру, как наперстянка, строфантин, хлористый барий, хлористый кальций и т. д., приводят желудочек в состояние контрактуры.⁴

Так как хлористый калий усиливает возникновение возбуждения в синусе и предсердии, то лягушечье сердце, приведенное хлористым кальцием в близкое к контрактуре состояние, легко приводится соответствующей прибавкой хлористого калия в систолическую контрактуру.

Точно так же сердце, подготовленное (сенситизированное*) хлористым кальцием, легче реагирует на наперстянку и строфантин.⁶

В то время как блуждающий нерв действует на силу сокращения желудочка, влияя главным образом через предсердия, т. е. косвенно, п. *asselegans* действует непосредственно на самую деятельность желудочка. Поэтому на изолированный желудочек п. *vagus* действует слабо или же вовсе не действует. Возбуждающие окончания п. *vagi* и вещества, тормозящие сокращения, как ацетилхолин, мускарин, пилокарпин, действуют по большей части только на нормально (номотропно) возбуждаемый желудочек, в то время как при действии этих ядов на изолированный желудочек или на такой, у которого прерван гисовский пучок, уже не наблюдается торможения его со-

¹ O. Frank, Zeitschr. f. Biol., 1895, Bd. 32.

² C. Amsler u. E. P. Pick, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 184; R. Rössler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 110; Haberlandt, Zeitschr. f. Biol., 1925, Bd. 83; ср. также E. Koch Pflüg. Arch., 1925, Bd. 207; Pietrkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 81.

³ D. Scherf, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1926, Bd. 51.

⁴ A. Fröhlich u. E. P. Pick, Zbl. f. Physiol., 1918, Bd. 33.

⁵ R. Kolm u. E. P. Pick, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 185.

⁶ Г. Мейер и Р. Готлиб—575

кращений; подобно этому и вагусное вещество слабо действует на изолированный желудочек сердца лягушки.¹

Расстройства ритма. Для наступления экстрасистолы, тахикардии, трепетания и мерцания, как для некоторых других аномалий сердечного ритма, изменение какого-либо одного свойства сердца не является решающим моментом, хотя в основе всех этих аномалий может лежать ненормальное возникновение возбуждения в различных местах сердца (например *тахисистолия* по Rothberger'у и Winterberg'у² как причина мерцания). Кроме как с возникновением новых очагов возбуждения, эти расстройства нормальной деятельности сердца непременно связаны и с укорочением рефрактерной фазы и затруднением проведения возбуждения,³ что ведет к неравномерному отдыху различных частей сердца. Вследствие непрерывно колеблющегося состояния возбудимости специфического проводящего возбуждения аппарата ритмическая деятельность, наблюдаемая при экстрасистолии, тахикардии и трепетании, уже не возникает, а появляется, особенно при мерцании предсердий и желудочков, аритмия. Экстракардиальные нервы имеют также существенное влияние на развитие этих расстройств сердечной деятельности: всякое возбуждение *n. vagi* может путем укорочения рефрактерной фазы оказать на такие гетеротопно функционирующие сердца парадоксальное действие, вызвать сильнейшее увеличение частоты с готовностью к мерцанию и даже обусловить переход трепетания в мерцание. Между тем раздражение *n. accelerantis* благоприятствует наступлению тех же самых расстройств сердечного ритма прямым повышением возбудимости. Таким образом тахикардия и мерцание могут быть вызваны и усилены через центральную нервную систему, отчего и происходят случаи внезапной сердечной смерти, вызванной страхом и испугом.⁴ Трепетание и мерцание предсердий, как правило, не вызывают непосредственно тяжелых расстройств кровообращения, между тем как трепетание и мерцание желудочка могут переноситься лишь очень недолго [в течение секунд (*Sekundenherztod*)]⁵ уже вследствие недостаточного притока крови к венечным сосудам сердца. У некоторых животных, каковы мыши, крысы, кошки, ежи и куры, трепетание желудочков может прекратиться самопроизвольно, и животные могут оправиться, у собак же этого не наблю-

¹ E. Engelhart, Pflüg. Arch., 1930, Bd. 225; ср. W. Culliss u. E. M. Tribe, Journ. Physiol., 1913, Bd. 46, S. 141; A. Lanczos, Pflüg. Arch., 1930, Bd. 225, S. 718; Dale, zit. nach Lanczos.

² Rothberger u. Winterberg, Zeitschr. f. exp. Med., 1916, Bd. 4; ср. Rothberger, Ergebn. d. Physiol., 1931, Bd. 32, S. 178.

³ По исследованиям Fröhlich u. Paschke (Zeitschr. f. exp. Med., 1923, Bd. 35), вызывавших с помощью кофеина длительное мерцание сердца крысы, имеет значение также и состояние повышенного сокращения сердечной мышцы.

⁴ L. Braun, Herz und Psyche in ihren Wirkungen auf einander (Сердце и психика в их влиянии друг на друга), Leipzig u. Wien 1920, F. Deuticke; он же: Herz und Angst (Сердце и страх), Wien 1932, bei Deuticke; ср. также K. Fahrénkamp, Der Herzkranke (Сердечный больной), Stuttgart u. Leipzig 1931. Hippokrates-Verlag.

⁵ H. E. Hering, Münch. med. Woch., 1912, Nr. 14; 1915, Nr. 44; далее: Der Sekundenherztod, Berlin 1917, изд. I, Springer.

дается ни
вести к м
бывает, та
(обусловл
блок преп
никновени

Смерть
жениях сил
сосудов; по
в то время
паралич без

Против
ния, пров
ствуют пр
(одна груп
удлиняют
стянку, т
дение в А
от опасно
ждение. А
усиливают
димост
с другой
торы кров
коронарн
и мерцан
барий то
наступлен
фарадичес
рина или
с давлени
иногда ус
ным раздр
болевания
шейного
ритма сер
дражени
ния его,
иначе, че
мерцание

¹ Прек
см. у С. J.
Wepске
правильная
² Ср. I
Bd. II, S.
вентрикуля
1913—1917,
³ Gol

дается никогда. Как трепетание, так и мерцание предсердий может вести к мерцанию желудочков и смерти сердца, но обычно этого не бывает, так как автоматически вызванный частыми раздражениями (обуславливающими трепетание или мерцание предсердий *) а-v-блок препятствует их неослабленному проведению в желудочки и возникновению их трепетания и мерцания.¹

Смерть сердца вследствие мерцания желудочка наступает также при поражениях сильным электрическим током² и при частичной закупорке венечных сосудов; последнее ведет к экстрасистолии, тахикардии и мерцанию желудочка, в то время как полная закупорка коронарных сосудов вызывает немедленный паралич без мерцания желудочков.³

Против всех расстройств нормального возникновения возбуждения, проведения возбуждения и возбудимости терапевтически действуют прежде всего те средства, которые понижают проводимость (одна группа *) и возбудимость (другая группа *) сердца и тем самым удлиняют рефрактерную фазу. К первым нужно причислить *наперстянку*, тормозящую или останавливающую преимущественно проведение в А-V-узле и пучке Гиса и тем предохраняющую желудочек от опасности трепетания и мерцания; к последним — *хинин* и *охлаждение*. *Адреналин* же и близкие к нему средства, с одной стороны, усиливают возбуждение окончаний пп. *accelerantes*, повышают возбудимость сердца и способствуют возникновению в нем возбуждения, с другой — они усиливают рефлекторно вызываемое, через регуляторы кровяного давления, зависящее от блуждающего нерва сужение коронарных сосудов и тем самым склонность сердца к трепетанию и мерцанию, вызывая приступы мерцания желудочка. *Хлористый барий* тоже может при возбуждении пп. *accelerantes* способствовать наступлению трепетания желудочка. В противоположность прямому фармакологическому или химическому возбуждению (при помощи мускарина или физостигмина) сердечного п. *vagi*, так называемый *опыт с давлением на блуждающий нерв* (*Vagusdruckversuch*) в области шеи иногда устраняет мерцание таким же путем, как и вызывает подобным раздражением остановку сердца, в особенности при тяжелых заболеваниях его, когда сравнительно легкое надавливание в области шейного п. *vagi* может вызвать остановку сердца. Это изменение ритма сердечных сокращений, вызываемое, казалось бы, прямым раздражением п. *vagi*, надо считать результатом *центрального* возбуждения его, *рефлекторно* вызванного с *sinus caroticus*, действующего иначе, чем периферическое раздражение п. *vagi*, и подавляющего мерцание предсердий, вероятно, путем *рефлекторного торможения*

¹ Прекрасный обзор физиологии и патологии ритма и координации сердца см. у С. J. Rothberger, *Erg. d. Physiol.*, 1931. Bd. 32, S. 472; а также у Wenschebach u. Winterberg, *Die unregelmässige Herztätigkeit* (Неправильная деятельность сердца), Leipzig 1927.

² Ср. Demel, Jellinek u. Rothberger, *Wien. kl. Woch.*, 1929, Bd. II, S. 1525; *ibid.*, 1928, Bd. II, S. 1426; фармакологическим раздражением атрио-вентрикулярной воронки удается по Haberlandt'y (*Zeitschr. f. Biol.*, 1913—1917, Bd. 61—67), заставить мерцать и лягушечий желудочек.

³ Goldenberg u. Rothberger, *Wien. kl. Woch.*, 1930, S. 1197.

аурикулярного возникновения возбуждения (рис. 39). Рефлекс «давления на блуждающий нерв, вернее рефлекс с «sinus caroticus»¹, особенно резко выражен при артериосклерозе места разделения art. carotis. Тахикардия желудочка не поддается воздействию² давления ни на каротиды, ни на bulbus.³

Снабжение сердца кислородом (фармакология венечных сосудов). Важное значение для работоспособности сердца имеет снабжение сердечной мышцы кислородом. Поперечнополосатая мышца может некоторое время работать без достаточного притока крови и кислорода, а против местной асфиксии может бороться путем химической регуляции с помощью коротких аксон-рефлексов, вызывающих расширение капилляров. Между тем недостаточное снабжение сердца кислородом очень быстро приводит к слабости сердца, параличу рабочей мускулатуры, с расширением сердца, и к остановке сокращений сердечной мышцы. Система же, проводящая возбуждение, еще очень долго остается работоспособной даже при асфиксии и после смерти рабочей мускулатуры.⁴ Так, общий спазм венечных артерий, например после внутривенного введения *пипрессина* (Pitressin), у собаки быстро ведет к параличу сердца, причем электрокардиограмма похожа на получаемую у человека при закупорке коронарных артерий.⁵ Экспериментальное выключение отдельных частей коронарного кровообращения обычно ведет, в зависимости от значения выключенного участка, не к смерти сердца,⁶ а к расстройствам ритма и проведения, типически изменяющим электрокардиограмму. Как правило, закрытие главной ветви, например а. circumflexa, не вызывает усиленного протекания крови через другие большие артерии или развития анастомозов, и влечет за собой недостаточное кровоснабжение соответствующей области миокарда с тяжелым функциональным расстройством.⁷

В то время как после перевязки венечных сосудов сердца желудочки тяжело повреждаются и, по большей части, приходя в опасное для жизни состояние мерцания сердца, — предсердия могут правильно биться и без артериального притока крови; закрытие артерий предсердия поэтому мало вредит функции сердца.⁸ Только размах

¹ E. H. Hering, Wien. med. Woch., 1923, Nr. 16; Münch. med. Woch., 1923, S. 1287; D. med. Woch., 1931, Nr. 13; E. Koch, Münch. med. Woch., 1923, S. 1316.

² Wenkenbach u. Winterberg, Die unregelmäßige Herztätigkeit, Leipzig 1927; ср. Wilson, Arch. f. int. Med., 1915, Bd. 16, S. 86.

³ B. Aschner, Wien. kl. Woch., 1908, S. 1529.

⁴ E. P. Pick, Kl. Woch., 1924, S. 662.

⁵ Goldenberg u. Rothberger, Wien. kl. Woch., 1930, Nr. 39.

⁶ G. W. Parade (Zeitschr. f. Kreislauff., 23. Jg., S. 505) нашел в опыте на собаке, что перевязка г. circumfl. левой венечной артерии быстро ведет к смертельному мерцанию, в то время как выключение ramus descendens вызывает только образование мышечных мозолей, не вызывая значительных изменений на электрокардиограмме.

⁷ Evans a. Starling, Journ. Physiol., 1913, vol. 46, p. 418; Markwalder a. Starling, ibid., 1914, vol. 48, p. 348.

⁸ B. Kisch, Arch. f. kl. Med., 1921, Bd. 135, S. 281; A. de Chatel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1935, Bd. 179, S. 625.

предсердия
ишемией
перевесом
синусных
предсердия
ные сосуда
действия
тину, хл
ческие с
действую
дий из эн
во внима
вого сер
желудочк
дами.³
сердце ч
помощи
ния токо

Для п
еще vasa T
в правое
доставляю
ной крови
проходит
ских⁵ ни
ния того,
besii путем
ных артер
Связь
кровяным
ным образ

¹ R o
S. 286; G
Чувствите
кулярного
валась на
тропным в
аппараты
Tawara по
трикулярн
небольшое
водящего
² M a
W i g g e r
Z. exp. Me
1935, Bd.
³ K.
⁴ K l.
⁵ R. T
⁶ F. H
Journ. exp
1929, vol.

предсердий становятся немного меньше, что нужно объяснить отчасти ишемией и вызванным ею позреждением синусного узла, а отчасти перевесом возникновения раздражения в узле Тавара, потому что синусный узел гораздо чувствительнее к недостатку кислорода, чем предсердие.¹ Несмотря на прекращение кровоснабжения через венечные сосуды, предсердия все же поддаются еще фармакологическим воздействиям, например ацетилхолину, адреналину, эфедрину, строфантину, хлоралу, новокаину и др. Вероятно эти и другие фармакологические средства, как это повторно показывал ряд исследователей,² действуют при закрытии венечных сосудов на мускулатуру предсердий из эндокарда через vv. Thebesii. Правда, при этом нужно принять во внимание, что vv. Thebesii отводят кровь главным образом из правого сердца, особенно из правого предсердия и перегородки правого желудочка, в то время как левое сердце гораздо беднее этими сосудами.³ Iwasaki удалось из эндокарда вызвать на умирающем сердце человека снова сокращения желудочков (Kammerwühlen) при помощи адреналина⁴ даже спустя 16 минут после полного прекращения токов действия сердца.

Для питания сердечной мышцы служат, кроме системы венечных сосудов, еще vasa Thebesii, ■ норме принимающие от венечных капилляров и изливающие ■ правое предсердие тот остаток венозной крови, который коронарные вены не доставляют к sinus coronarius. Несомненно большая часть, около 40%, коронарной крови снова подводится сердцу помимо коронарного синуса, через который проходит только 60% всей коронарной венозной крови. Но нет ни анатомических⁵ ни достаточно достоверных экспериментальных оснований⁶ для допущения того, что коронарные артерии снабжаются обратным ходом крови из вен Thebesii путем прямого соединения с последними, например при закупорке коронарных артерий тромбами или при эндартериите.

Связь между протеканием крови через коронарные сосуды, работой сердца, кровяным давлением ■ распределением крови выяснили в последние годы главным образом Wiggers, Starling, Morawitz, Anrep, Rein.

¹ Rothberger u. Scherf, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1915, Bd. 4, S. 286; G. Kingisepp, Quart. Journ. exp. Physiol., 1935, vol. 25, p. 291. Чувствительность к ядам синусного узла, атриовентрикулярного узла и вентрикулярного, проводящего возбуждение аппарата, недавно систематически исследовалась на изолированных кошачьих и кроличьих сердцах. По отношению к ваготропным веществам, как ареколин, ацетилхолин, пилокарпин, вентрикулярные аппараты гораздо менее чувствительны, чем синусный узел, в то время как узел Тавара по своей чувствительности занимает среднее место между синусным и вентрикулярным узлами; по отношению к симпатикотропным ядам имеется только небольшое различие в чувствительности; по отношению к хинину все части проводящего аппарата одинаково чувствительны.

² Mansfeld u. Szent György, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 184, S. 236; Wiggers, Journ. Pharm. a. exp. Ther., 1930, vol. 34, p. 209; Schukhoff, Z. exp. Med., 1926, Bd. 49, S. 110; A. de Chatel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1935, Bd. 179, S. 625.

³ K. Unger, Zeitschr. f. Kreislauff., 1935, Bd. 27, S. 56 u. 81.

⁴ Kl. Woch., 1935/11, S. 1397.

⁵ R. T. Grant u. L. E. Viko, Heart 1929, Bd. 15, S. 103.

⁶ F. H. Pratt, Amer. Journ. of Physiol., 1898, vol. 1, p. 86; J. T. Wearn, Journ. exp. Med., 1928, vol. 17, p. 293; C. Wiggers, Amer. Journ. Physiol., 1929, vol. 90, p. 558; G. Stella, Journ. Physiol., 1931, vol. 73, p. 35.

Согласно этим авторам,¹ поступление аортальной крови в коронарные артерии происходит в той фазе сердечной деятельности, когда систола желудочков только что начинает ослабевать, т. е. начинается диастола, и когда давление крови в аорте немного превышает давление ее в желудочке. Объем направляющейся в коронарные сосуды крови у сильно сокращающегося сердца составляет около одной пятой всего объема выбрасываемой левым желудочком крови. Запущенные при предыдущей систоле и открытые, вследствие начинающегося диастолического расслабления, венечные сосуды наполняются вследствие еще повышенного аортального давления, и втекание крови в коронарные сосуды продолжается во время всей диастолы; с началом систолы втекание уменьшается и совершенно прекращается на высоте систолического сокращения сердца.²

В то время как в лишенном нервов и переживающем сердце протекание крови через венечные сосуды зависит главным образом от давления в аорте, падает с понижением артериального давления, быстро возрастает при его повышении и не зависит от минутного объема и частоты сокращений сердца, — в сердце, работающем при сохранении нормальных нервных связей, венечные сосуды подвергаются разнообразным нервным влияниям. Эта нервная регуляция протекания крови через венечные сосуды, по Нейну, так чувствительна, что незначительное охлаждение (например кратковременное обдувание собаки воздухом температуры 18° С), вызывающее увеличение минутного объема без сколько-нибудь значительного повышения давления крови, уже влечет за собой значительное увеличение коронарного кровоснабжения.³ Нервная регуляция осуществляется: 1) через n. vagus, 2) через n. sympathicus и 3) рефлекторно с сердца и с sinus caroticus. Уже Wiggers⁴ наблюдал, что венечные сосуды сокращаются при раздражении n. vagi. Поэтому перерезка блуждающего нерва вызывает, независимо от одновременно наступающего ускорения сердечной деятельности, расширение венечных сосудов; возбуждение симпатического нерва, раздражение gangl. stellata усиливает протекание крови через коронарные сосуды, а экстирпация gangl. stellata понижает его. Увеличение наполнения сердца и пульсового объема

¹ Anrep u. Segall, Heart 1926, vol. 13, p. 239; Anrep u. Segall, Journ. of Physiol., 1926, vol. 61, p. 215; Anrep, Physiol. Reviews, 1926, S. 596.

² Porter, Schafer и Wiggers принимают, что протекание крови через венечные сосуды поддерживается массирующим действием сокращений сердца (в пользу этого предположения говорит тот факт, что протекание питательной жидкости через коронарные сосуды на переживающем сердце падает параллельно ослаблению амплитуды сокращений *), что, однако, отрицают Ангер и Хауслер (Journ. Physiol., 1928, vol. 65 p. 357); см. Davis, Littler a. Hard, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 163, S. 311; Porter, Amer. Journ. of Physiol., 1898, vol. 1, p. 145; Langendorff, Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1899, Bd. 77, S. 432. Уже ранее наблюдали систолическое торможение втекания крови в коронарные сосуды и усиление вытекания из них и сводили их к сдавлению внутримышечного сосудистого ложа во время систолы. См. далее R. Rössler a. W. Pascual, Journ. of Physiol., 1932, vol. 74.

³ Morawitz u. Zahn, Arch. f. kl. Med., 1914, Bd. 116, S. 364; Anrep a. Segall, Journ. Physiol., 1926, vol. 61, p. 215; Heart, 1926, vol. 13, p. 239; H. Rein, Zeitschr. f. Biol., 1931, Bd. 92, S. 101 u. 115; Verh. d. D. Ges. f. inn. Med., 1931, S. 247; Hochrein u. Keller, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 159, S. 300.

⁴ Wiggers, Amer. Journ. Physiol., 1909, vol. 24, p. 391.

почти не
сердца,
вызываю
еще и ре
способств
кислород
щений с
нию кис.
когда ув
сового о
вления в
Поэтому
caroticus
кислород
следстви

Ввиду
дом вслед
предпочи
без уча
венечно

Из с
непосред
ствуют
сердечн
воздейст
дечного

Ярк
отношен
протека
ширяет
дилата
ствие п
дящие
уже в
рения п
чем нас
кровяно
действи
давлени
ных со
нельзя
сердец

¹ H
² S
³ G
Soc., M
⁴ A
Woch.,

почти не влияет на коронарное кровоснабжение денервированного сердца, между тем как на сердце, снабженном нервами, эти факторы вызывают, кроме увеличенного протекания крови через венечные сосуды, еще и рефлекторное учащение сокращений (рефлекс Bainbridge), что способствует доставке потребного при усиленной работе количества кислорода. При этом, по Rein¹, при увеличении частоты сокращений сердца венечная система, соответственно большему потреблению кислорода,² получает гораздо больше крови, чем в том случае, когда увеличение работы сердца совершается путем увеличения пульсового объема. Независимо от обоих этих рефлексов, повышение давления в *sinus caroticus*³ может вызвать и сужение венечных сосудов. Поэтому вызванный повышением кровяного давления рефлекс с *sinus caroticus* и связанное с этим внезапное уменьшение снабжения сердца кислородом при усиленной работе его может повести к опасным последствиям и даже к быстрой остановке сокращений.

Ввиду этого, в случае недостаточного снабжения сердца кислородом вследствие расстройств венечного кровоснабжения, следует всегда предпочитать средства, вызывающие увеличение минутного объема без учащения сердцебиений и усиливающие без такого учащения венечное кровоснабжение.

Из сказанного видно, что трудно отделить средства, влияющие непосредственно на просвет коронарных сосудов, от тех, которые действуют на них косвенно, влияя прямо или рефлекторно на состояние сердечной иннервации или изменяя сердечную деятельность путем воздействия на тотальное давление, минутный объем или частоту сердечного ритма.

Ярким примером многообразия взаимной зависимости и в данном отношении важных процессов представляет влияние адреналина на протекание крови через коронарные сосуды. Адреналин, правда, расширяет венечные сосуды сердца путем возбуждения симпатических *дилататоров*, но почти одновременно рефлекторно возбуждает, вследствие повышения давления⁴ в остальной сосудистой системе, проходящие в сердечном п. *vagus* сосудосуживающие волокна, имеющие уже в норме преобладающее влияние. Таким образом вместо расширения происходит сужение венечной системы сердца, и притом раньше, чем наступит вагусное торможение сердца и депрессорное понижение кровяного давления, компенсирующее (положительное) инотропное действие адреналина на сердце и вызываемое им повышение кровяного давления. Так как адреналин, кроме того, увеличивая частоту сердечных сокращений, вызывает повышенное потребление кислорода, его нельзя употреблять для лечения плохо снабжаемых кровью, слабых сердец или же в случаях *angina pectoris*. Но даже и в малых физио-

¹ H. Rein, Journ. of Biol., 1931, vol. 92, p. 104.

² Starling a. Vissher, Journ. of Physiol., 1927, p. 62, p. 243.

³ G. Stella, Journ. Physiol., 1931, vol. 73, p. 44; J. Marcu, Proc. Physiol. Soc., Mai 1929.

⁴ Anrep u. Segall, Heart 1926, Nr. 2 u. 3; E. H. Hering, D. med. Woch., 1931, Nr. 13, u. H. Rein, Verh. d. D. Ges. inn. Med., 1931.

логических дозах адреналин не в состоянии преодолеть сильный сосудосуживающий тонус *n. vagi* в венечных сосудах. Только выключение блуждающего нерва позволяет развиваться полному расширяющему действию адреналина¹ (рис. 53).

В то время как действие адреналина на венечные сосуды сердца противоположно его действию на сердце и кровяное давление, изменение напряжения кислорода в артериальной крови одинаково влияет на состояние венечных сосудов и сердечной мышцы. Всякое понижение артериального напряжения O_2 или повышение напряжения CO_2 вызывает ослабление работы сердца, но одновременно с этим и расширение венечных сосудов, усиливающее протекание крови через них и таким образом способствующее восстановлению (нормальной) сердечной деятельности. Это реактивное изменение просвета венечных сосудов очень чутко отвечает на всякую недостачу O_2 ; оно вполне ясно выражено, когда поглощение тканями кислорода гемоглобина падает приблизительно до половины нормального, и максимально проявляется, когда это поглощение доходит до одной пятой нормы или же под воздействием цианистого калия почти вовсе прекращается.² Расширение венечных сосудов вследствие задушения так же тормозится преобладающим сосудосуживающим тонусом *n. vagi*.³

Значительная роль нервных импульсов в регуляции просвета венечных сосудов делает понятным, что более старые методы исследования реакции венечных сосудов на фармакологические средства (ставившиеся, например, на полосках сосудов или на изолированных и искусственно питаемых, но лишенных нервов сердцах) часто дают другие результаты, чем опыты, произведенные на сердечно-легочном препарате с сохранением иннервации или опыты на целом животном, когда, кроме того, протекание крови определяют точными методами [Hitzedrahtstromuhr (Anrep),⁴ Thermostromuhr (Rein)⁵].

Как видно из сказанного, расширение венечных сосудов может наступить или вследствие периферического возбуждения симпатических вазодилататоров, например адреналином, или выключения действия преобладающих в (сердечном *) *n. vagus* вазоконстрикторов, например атропином, или расслабления мускулатуры сосудов, например кофеином, папаверином и подобно им действующими средствами. Токсическое сужение может быть вызвано возбуждением сосудосуживающих волокон *n. vagi*, например никотином, физостигмином или центрально-рефлекторным повышением тонуса блуждающего нерва, например адреналином, или же, наконец, прямым сужением мускулатуры сосудов с помощью питуитрина и солей бария или свинца.

¹ H. Rein, см. выше. Опыты с воздействием на кровообращение растворов адреналина-атропина см. у H. K. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 162, S. 605.

² Barcroft a. Dixon, Journ. of Physiol., 1907, vol. 35, p. 182; Hilton a. Eichholtz, Journ. of Physiol., 1925, vol. 59, p. 413; Gremels a. Starling, ibid., 1926, vol. 61, p. 297; Anrep, Verh. D. Pharm. Ges., 1924; Häusler, Journ. of Physiol., 1929, vol. 68, p. 324.

³ H. Rein, Verh. d. deutsch. Ges. f. inn. Med., 1931.

⁴ Anrep, см. выше.

Средств
тической
сится ряд
например
участки со
других со
Поэтому о
терапевти
кровяным
спазмах (с
как очень
нитрогли
быстрого
мина, те
профилак
ствам над
1) сое
(Diuretin)
2) ами
тролмет
3) ат
4) па
морфин,
5) пр
амитал,

¹ He
payosc
Stacey,
vol. 64, p.
² H. C
f. exp. P
лее: «Übe
кровообра
³ La
Woch., 19
сп. Fis
Bd. 104,
Sa
p. 168; K
L. Hes
Woch., 19
J.
Ther., 19
Bd. 153,
D.
Pick, 2
binsor
vol. 27, K

Средства, расширяющие венечные сосуды. К важнейшим в терапевтической практике средствам для расширения венечных сосудов относятся ряд веществ, которые расширяют и другие сосудистые области, например сосуды мозга, почек, кожных мышц, а также некоторые участки сосудов брюшной области и затем, вследствие расслабления других сосудистых областей, ведут к падению кровяного давления. Поэтому они способны не только подавлять ангинозные приступы, но терапевтически действуют и при расстройствах, вызванных высоким кровяным давлением, приступах мигрени и при других сосудистых спазмах (*Claudicatio intermittens* и т. д.). Некоторые из этих средств, как очень летучий амилнитрит или сильнее и глубже действующий нитроглицерин, пригодны, вследствие их скорого всасывания, для быстрого подавления приступов, другие же, как препараты теобромина, теофиллина и папаверина, пригодны для более длительного профилактического или терапевтического воздействия. К этим средствам надо отнести:

1) соединения и двойные соли кофеина, ¹ теобромин ¹ [диуретин (*Diuretin*)] и теофиллин ¹ (*Euphyllin*) ²;

2) амилнитрит, ³ азотистокислый натрий, нитроглицерин, эритролтетранитрат;

3) атропин; ⁴

4) папаверин ⁵ и родственные ему вещества, соединения бензила, морфин, ⁶ пантопон;

5) производные барбитуровой кислоты, ⁷ как веронал, люминал, амитал, сомнифен, а также пирамидон; ⁸

¹ Hedbom, Skand. Arch. f. Physiol., 1899, Bd. 9, S. 1; Sakai u. Sanyoschi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 78, S. 331; Anrep u. Stacey, Journ. of Physiol., 1927, vol. 64, p. 187; R. Bodo, ibid., 1928, vol. 64, p. 365.

² H. Guggenheimer, Therap. Halbmonatsh., 1921, Bd. 18, S. 566, u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 99, S. 215; D. med. Woch., 1928, S. 1584; далее: «Über Kreislauffrankungen und ihre Behandlung» (О заболеваниях органов кровообращения и их лечение), изд. Thieme, 1932.

³ Lauder-Brunton, Lancet, 1867; Lauder-Brunton, D. med. Woch., 1902, Nr. 16; K. Schloß, D. Arch. f. kl. Med., 1913, Bd. 111, S. 310; sp. Fisher u. Guggenheimer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 104, S. 126; F. Meyer, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1912, S. 223.

⁴ Santesson u. Hedbom, Scand. Arch. f. Physiol., 1898, vol. 8, p. 168; K. Hedbom, Sc. Arch., 1899, vol. 9, p. 1; H. Eppinger u. L. Hess, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1909, Bd. 5, S. 622; J. Pal, D. med. Woch., 1912, Nr. 1; H. Rein (см. выше).

⁵ J. Pal, D. med. Woch., 1914, Nr. 4; sp. J. D. Macht, Journ. of exp. Ther., 1918, vol. 11, p. 419; R. Rössler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 153, S. 1.

⁶ D. J. Macht, Arch. int. Med., 1916, vol. 12, p. 786; Mautner u. Pick, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1929, Bd. 68, S. 283; Gruber u. Robinson, Journ. Pharm. a. exp. Ther., 1929, vol. 37, p. 429.

⁷ C. M. Gruber a. S. J. Roberts, Journ. Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 27, p. 327.

⁸ Kakowski, Arch. intern. Pharmacodyn. et Ther., 1905, vol. 16, p. 21.

6) *цохимбин*,¹ применяющийся в виде азотнокислой соли вместе с уретаном под названием «вазотонина» (Vasotonin);

7) гипертонический *раствор глюкозы*² (10—20%).

Для усиления действия часто применяют также смеси этих веществ, например эйфиллин с глюкозой, теобромин с люминалом [теоминал (Theominal)], папаверин с атропином или эймидрином [папавидрин (Paravidrin)], морфий с атропином и т. д.

Кроме этих лекарственных средств приписывают расширяющее влияние на венечные сосуды и некоторым *гликозидам группы наперстянки*³ — адонидину (Adonidin) ■ цимарину (Cymarín).⁴ Однако это влияние очень слабо и вероятно не имеет значения при терапевтическом применении наперстянки. В опытах на животных по большей части, даже при терапевтических дозах строфантина, наблюдается уменьшение протекания⁵ крови через венечные сосуды. Этими фактами объясняется то, что опытные клиницисты⁶ требуют самой большой осторожности не только при внутривенном введении строфантина, но ■ при внутреннем применении больших доз наперстянки в случаях склероза венечных сосудов или *angina pectoris*, так как с улучшением работы сердца после больших доз сердечных гликозидов могут усиливаться и стенокардические припадки. Комбинированное применение строфантина с эйфиллином ■ виноградным сахаром или с папаверином предупреждает сосудосуживающее действие строфантина. Наоборот, при применении *камфоры*⁷ можно экспериментально доказать ясное увеличение протекания крови через венечные сосуды; равным образом, по более старым данным, венечные сосуды изолированного по Лангендорфу сердца расширяются от хинина,⁸ в то время как *хинидин* действует скорее сосудосуживающе.⁹

Наряду с этими в большей части давно испытанными средствами, найдено, кроме *адреналина* и родственных ему и аналогично действующих

¹ A. Löwy. Berl. kl. Woch., 1900, S. 927; Fr. Müller, Arch. de Pharmacodyn., 1907, vol. 17, P. 81; F. Meyer, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1912, S. 223.

² H. Handovsky u. E. Meyer, Kl. Woch., 1924, Bd. 3, S. 1352; а также H. Handovsky, Zeitschr. f. kl. Med., 1925, Bd. 102; ср. также E. Hassenkamp, Zeitschr. f. Kreislauff., 23. Jahrg., 1931, S. 132.

³ Какowski, см. выше; R. Bodo, Journ. Physiol., 1928, vol. 64, p. 365.

⁴ C. Voegtlin a. D. J. Macht, Journ. Pharm. a. exp. Ther., 1913/1914, vol. 5, p. 77.

⁵ Fisher, Guggenheimer u. Müller, D. med. Woch., 1928, S. 1584; далее неопубликованные опыты R. Rössler'a на сердечно-легочном препарате собаки.

⁶ О клинической патологии ■ терапии венечных сосудов ср. M. Hochreith. Der Coronarkreislauf (Коронарное кровообращение), Berlin 1932, у Springer'a.

⁷ F. Meyer, см. выше; R. Bodo, A. Frölich u. L. Pollack, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 86, S. 127; E. Seligmann, ibid., 1905, Bd. 52, S. 533.

⁸ K. Hedbom, Scand. Arch., 1898, Bd. 9, S. 1; ср., наоборот, R. Bodo, цит. раб., хинидин на сердечно-легочном препарате собаки.

⁹ Об опытах на пораженных коронарных сосудах на человеческих трупах см.: Н. П. Кравков (N. P. Krawkow), Pflüg. Arch., 1914, Bd. 157, S. 501; далее W. B. Kountz, Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1932, vol. 45, p. 65.

ших на ве
чество ве
вместе с др
нечные со
у кошки, с
ацетилхоли
лота,⁴ а
(Padutin),
певтическо
ных орган
(Hormosarc
Myol)], ми
пон)],⁸ из
(Angioxyl)
вызывают
ценное ра
В действи

¹ Н. Н.
pat F. Vo

G. Zülze

² R. R

R. Rössl

Müller,

1932, Bd. 16

p. 325; A.

Bd. 148, S.

³ S mi

Amer. Jour

Bd. 32, S.

⁴ G. E

Bd. 167, S.

vol. 68, p. 2

den u. H.

Pohle, i

Schaum

Pflüg. Arch

H. Roth

лении и пе

⁵ Fre

Schultz

Arch. f. exp

ibid., 1931,

Bd. 168.

⁶ H a b

Woch., 193

den, D. p

аминокисл

p. 373.

⁷ J. S

Nr. 31.

⁸ Z ü l

Zeitschr. f

⁹ E. C

¹⁰ H i l

a. G a d d

щих на венечные сосуды эфедрина и симпатолла, значительное количество веществ, присущих самому организму,¹ которые расширяют вместе с другими сосудистыми областями (артерии конечностей) и венечные сосуды. Сюда относится гистамин² (расширяющее действие у кошки, собаки и, вероятно, у человека, суживающее — у кролика), ацетилхолин,³ адениловая кислота или аденозинтрифосфорная кислота,⁴ а также химически еще недостаточно изученный падутин (Padutin), прежний калликреин (Kallikrein).⁵ Применяющиеся в терапевтической практике под различными названиями экстракты из разных органов млекопитающих, например из сердца [гормокардиол (Hormocardiol)],⁶ из скелетных мышц [лакарнол, миол⁷ (Lacarnol, Myol)], миостон (Myoston), миотрат (Myotrat) и печени [эйтонон (Eutonon)],⁸ из поджелудочной железы [падутин (Padutin), ангиоксил (Angioxyl)],⁹ а также экстракты дрожжей¹⁰ [козимаза (Cosymasa)], вызывают умеренное, обычно кратковременное, но терапевтически ценное расширение венечных сосудов даже при введении per os. В действии большинства этих экстрактов, вероятно, участвуют также

¹ Н. Н. Dale, Verh. D. Pharm. Ges., Wiesbaden 1932; о том же см. реферат F. Volhard, а также очерк G. Embden, J. Schwarzm ann, G. Zülzer, K. Zipf u. E. K. Frey.

² R. Rössler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 153, S. 1; R. Rössler a. Pasqual, Journ. of Physiol., 1932, vol. 74, p. 1, а также Müller, E. A. Salomon u. G. Zuelzer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 164, H. 4; J. A. Gunn, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 29, p. 325; A. Rühl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 145, S. 255; 1930, Bd. 148, S. 24.

³ Smith, Miller a. Graber, Arch. Intern. Med., 1926, vol. 38; Amer. Journ. of Physiol., 1926, vol. 77, p. 1; Sumbal, Ber. d. ges. Physiol., Bd. 32, S. 836, ■ неопубликованные опыты R. Rössler.

⁴ G. Embden u. Zimmermann, Zeitschr. f. physiol. Chem., 1927, Bd. 167, S. 137; A. N. Drury a. Szent-Györgyi, Journ. of Physiol., vol. 68, p. 213; K. Zipf, Arch. f. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 157, S. 95; G. Embden u. H. J. Deuticke, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1930, Bd. 190, S. 62; Pohle, ibid., 1929, Bd. 184, S. 261, u. Bd. 185, S. 201; далее Rigler u. Schaumann, Kl. Woch., 1930, S. 1728, u. L. Lindner u. Rigler, Pflüg. Arch., 1931, Bd. 226; A. M. Wedd, Journ. of Pharm., 1931, vol. 41; ср. H. Rothmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 155, S. 129, об усилении ■ регулировании сердечной деятельности аденозинфосфорной кислотой.

⁵ Frey u. Kraut, Med. Kl., 1930, S. 1205, u. Frey, Kraut u. Schultz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 158; Kraye u. Rühl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 162, S. 70; Hochrein u. Keller, ibid., 1931, Bd. 159; усиливает действие дигиталиса: Wiethaup, ibid., 1932, Bd. 168.

⁶ Haberlandt, Wien. med. Woch., 1931, Nr. 16 u. 17, u. Münch. med. Woch., 1931, Nr. 24; ср. Rothberger, Med. Kl., 1931, Nr. 31; v. den Vel-den, D. med. Woch., 1931, Nr. 15, 16 u. 18; о расширяющем действии некоторых аминокислот см. H. Frédéricq, Comptes rendus Soc. Biol., 1922, vol. 87, p. 373.

⁷ J. S. Schwarzm ann, Münch. med. Woch., 1930, Nr. 11; ср. также Nr. 31.

⁸ Zülzer, Med. Kl., 1930, Nr. 19; H. Salomon u. G. Zülzer, Zeitschr. f. d. ges. Med., 1929, Bd. 66, S. 291.

⁹ E. Gley et H. Kisthinos, Presse méd., 1929, p. 1279; 1930, p. 1297.

¹⁰ Hildebrandt u. Mügge, Kl. Woch., 1931, S. 1131; v. Eiler a. Gaddum, Journ. of Physiol., 1931, vol. 72, p. 74.

эффиры холина и производные гистамина и аденозина, а может быть еще до сих пор неизвестные ¹ и сами по себе недействующие вещества, из которых при определенных условиях, может быть, отщепляются в живом организме ферментативно действующие продукты.

Средства, суживающие венечные сосуды. К фармакологическим средствам, которые суживают венечные сосуды и могут таким путем вызывать тяжелое острое или хроническое расстройство сердечной деятельности, относятся следующие вещества.

1. *Никотин* — одно из сильнейших средств, суживающих венечные сосуды, так как возбуждает вазоконстрикторы коронарных сосудов, действуя через ганглии блуждающего нерва. С клинической точки зрения никотину принадлежит важная роль в патогенезе различных расстройств сердечного ритма и проведения возбуждения (аритмия, экстрасистолия, трепетание, мерцание, блок синуса и предсердий, а также расстройство питания венечных сосудов, коронарный склероз). ²

2. Средства, возбуждающие парасимпатическую иннервацию — *пилокарпин*, ³ *физостигмин*, ⁴ *мускарин* ⁴ и *холин* ⁵ в больших дозах,

¹ Euler u. Gaddum, см. выше. Может быть в действии экстрактов некоторое значение принадлежит и производным гуанидина; см. об этом F. Lange, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 164, S. 417; Verh. d. D. Ges. f. innere Med., 1932, а также Kl. Woch., 1933, S. 173, и K. Felix, ibid., S. 176, а также Felix u. Putzer-Reyberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 164, S. 402, и Kl. Woch., 1932, S. 1838; далее R. H. Major, Journ. of Physiol., 1932, vol. 76, p. 487; C. J. Weber, Journ. of Pharm., 1930, vol. 40, p. 247.

² F. Morawitz u. A. Zahn, D. Arch. f. kl. Med., 1914, Bd. 116, S. 364.

³ Eppinger u. Hess, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1909, Bd. 5, S. 622; J. Pal, D. med. Woch., 1912, Nr. 1; Н. П. Кравков (N. P. Krawkow), Pflüg. Arch., 1919, Bd. 157, S. 501.

⁴ E. Rössler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 153, S. 1; указана литература; см. также Anrep, Verh. d. Pharmak. Ges., 1928; Ch. M. Gruber a. Kountz, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1929, vol. 27; B. B. Ruginsky a. R. L. Stehle, Journ. of Pharm., 1932, vol. 44, p. 385; см. также S. Dietrich, Verh. d. Ges. f. inn. Med., 1932, S. 525, о регистрируемом термическими кровяными часами спазме коронарных сосудов от гипофизина и относящейся сюда электрокардиограмме; Goldenberg u. Rothberger — см. выше. Сужение всех венечных сосудов, вызываемое *питрессин*ом (тонифин), ведет, по Rössler'у, сначала к отказу от работы левого, а при более сильном отравлении — и правого желудочка и наконец к смерти сердца при явлениях мерцания желудочков. В легких при этом наблюдается сильный застой без отека их. Немедленное внутривенное введение сильнее всего действующего папаверина вызывает через несколько секунд расширение закрытых венечных сосудов и возвращает тяжело поврежденное сердце собаки к норме. Новая инъекция питрессина, произведенная через короткий срок после первой, не действует на венечные сосуды, так же как и на остальные, суженные после первой инъекции (*тахифилаксия*; см. также сходную временную нечувствительность при эфедрине). Предварительная обработка сердца небольшими недействующими дозами питрессина может предохранить сердце от повреждения большими дозами. Другие средства, как адреналин, гистамин, морфин и эйтонон, оказались менее действительными, чем папаверин, против питрессинового спазма венечных сосудов. Атропин может тормозить экспериментально вызываемый у кролика никотином и гистамином спазм венечных сосудов (C. Viotti, Comptes rendus Soc. Biol., 1924, vol. 91).

последний — в противоположность расширяющим вагусным ядам ацетилхолину и ареколину.¹

3. Сосудосуживающее начало из задней доли гипофиза: *пипрессин* или *тонефин* (Tonaphin).

4. Вызывающие сокращение мышц сосудов соли бария² и свинца.

5. Кроме всех этих средств следует здесь отметить уже указанное выше и иногда особенно проявляющееся при заболеваниях сосудов сужение венечных сосудов от *строфантина*, а также гистамина, который у высших млекопитающих вызывает ускорение тока крови через коронарные сосуды, а у кроликов и морской свинки суживает их.

Фармакология сосудов

Доставка сердцу достаточного количества кислорода при посредстве коронарного кровообращения связана с *достаточным кровенаполнением* полостей сердца и тем самым с *соответствующим пульсовым и минутным объемом*, который, в свою очередь, зависит от венозного притока. Таким образом на передний план выступает работа сосудов как одно из важнейших предварительных условий обеспечения работы сердца. Кроме того, поддержание артериального давления крови (на определенном уровне) зависит, с одной стороны, от минутного объема, а с другой — от того сопротивления, которое встречает в сосудах (артериях) выбрасываемая сердцем масса крови.

Влияние сосудистых средств на минутный объем. Совместная работа сердца и сосудов, необходимая для поддержания кровообращения, регулируется как при посредстве центрального управления (сосудо- или венодвигательный центр, центр n. vagi), так и гормональным или гуморальным путем, т. е. выделением сердечно- или сосудисто-активных веществ, как адреналин, тироксин, вазопрессин, а также ферментативным отщеплением от комплексных соединений гистамина, ацетилхолина, аденозина и др. Выполнение важнейшей задачи этой совместной работы достигается непрерывной регуляцией минутного объема. К этому обычно присоединяется при состоянии покоя или при малой потребности органов в кислороде рефлекторно вызываемое перемещение крови путем коллатерального сужения сосудов и неработающих частях тела. При увеличенной потребности в кислороде во время большой работы такая регуляция кровяного тока оказывается уже недостаточной для удовлетворения потребности сердца и других органов в кровоснабжении, и сосудодвигательный центр должен в этих случаях покрывать повышенный запрос работающих тканей на кислород и кровь, направляя в венозное русло из отдельных сосудистых областей и кровяных депо не циркулировавшую ранее кровь. Благодаря этому увеличивается приток к сердцу венозной крови, а вместе с ним — и диастолическое наполнение сердца и его минутный объем. Таким образом организм способен повысить

¹ К. Коззег, пока неопубликованные исследования.

² Erringer u. Hess (см. выше) и Кравков (см. выше); далее Discret, Pflüg. Arch., 1930, Bd. 225, S. 680.

кровообращение не только отдельных участков, но и всего круга кровообращения путем «аутоотрансфузии» крови из ее запасов (депо) в системе воротной вены, в печени, селезенке, субпапиллярном кожном сплетении и легких, благодаря чему минутный объем может увеличиться в семь—девять раз. Увеличение минутного объема обеспечивает, несмотря на расширение артерий в работающих органах, постоянное выравнивание кровяного давления и способствует тому, что не нарушаются функции органов, чувствительных к изменению кровяного давления — сердца, почек и мозга. Отсюда вполне понятно, что все средства, которые могут вызвать *увеличение минутного объема* при нарушениях центральной или периферической регуляции притока венозной крови, должны быть причислены к ценнейшим средствам, влияющим на кровообращение.¹

В большинстве случаев расстройства кровообращения обусловлены слабостью сосудодвигательного центра, который является важнейшим контрольным аппаратом, регулирующим объем кровотока путем изменения тонуса артериальных сосудов, использования кровяных депо и управления рефлексорно регулируемым возвратом к сердцу венозной крови. Отсюда вытекает: 1) прямо и рефлексорно действующие, *возбуждающие сосудодвигательный центр средства* обычно могут повысить циркулирующее количество крови и минутный объем, причем, однако, кровяное давление может остаться неизменным при повышении только минутного объема, потому что только *увеличение тонуса артерий* вызывает *при увеличенном минутном объеме повышение давления*;² 2) надо считать усиливающими минутный объем все *расширяющие* сосуды средства, которые облегчают венозный отток, не вызывая при этом явлений застоя крови на периферии; 3) те *периферически* действующие *сосудосуживающие* средства, которые в своей первой фазе действия или не влияют на артериолы, или же не вызывают их полного закрытия, но мобилизуют кровь кровяных депо и сужают венозное русло. Только во второй фазе действия ■ при больших дозах эти средства уменьшают минутный объем вследствие препятствий артериальному или капиллярному току крови (главным образом вследствие сужения артериол).

К первой группе средств, возбуждающих сосудодвигательный центр, надо отнести, кроме *психического возбуждения*, еще *аноксемию* и особенно *перегруженность крови углекислотой* (задушение). Сюда же относятся многочисленные фармакологические средства, которые действуют или непосредственно на самую центральную нервную систему, или при помощи рефлекса с *sinus caroticus*, или же с *кожи*; эти средства будут рассматриваться дальше подробнее. Уже вдыхание 5—8% *углекислоты* вызывает увеличение пониженного минутного

¹ Ср. A. Jarisch, D. med. Woch., 1928, Nr. 28 и 29, а также Arch. f. exp. Path. и Pharm., 1929, Bd. 139, u. Verh. d. D. Pharm. Ges., 1928, S. 28; далее G. Liljestrand, ibid., S. 17, с указанием литературы.

² A. Jarisch (см. выше) называет деятельность сосудодвигательного центра, регулирующую артериальный тонус и минутный объем, его *интегральной функцией*.

объема¹
додвигате
некоторые
кардиазо
гексетон,
(влияя на
Втору
многочис
смаатрива
состояние
варения,
сильная
обусловл
зедова б

Рис. 40

КД — кровя
ния в куби
Hg; повыше

Улуч
помощи
давление
глубже
также им
объем, п
ферентн
на 84%

¹ L. v
A. Flei
щим дейс
(Journ. of
неоглушен
же вызван

² L. v
³ G.
vol. 63, p.
p. 330; с
⁴ Li
Kl., 1909,

объема¹ и кровяного давления (рис. 40); действие CO_2 на сосудодвигательный центр может быть снято наркотиками и повышено некоторыми центрально возбуждающими средствами, как стрихнин, кардиазол, но не такими средствами, как кофеин, корамин, камфора, тексетон, которые сами по себе действуют на кровяное давление (влияя на сердце).²

Вторую группу средств, расширяющих сосуды, составляют, кроме многочисленных вызывающих гиперемию лекарственных веществ, рассматриваемых ниже каждое в отдельности, — такие воздействия на состояние организма, как обильное введение жидкости, работа пищеварения, трансфузия, теплые ванны, лихорадка и, наконец, всякая сильная мышечная работа, равно как большинство изменений обмена, обуславливающих повышение газообмена, например беременность, базедова болезнь и т. д.³

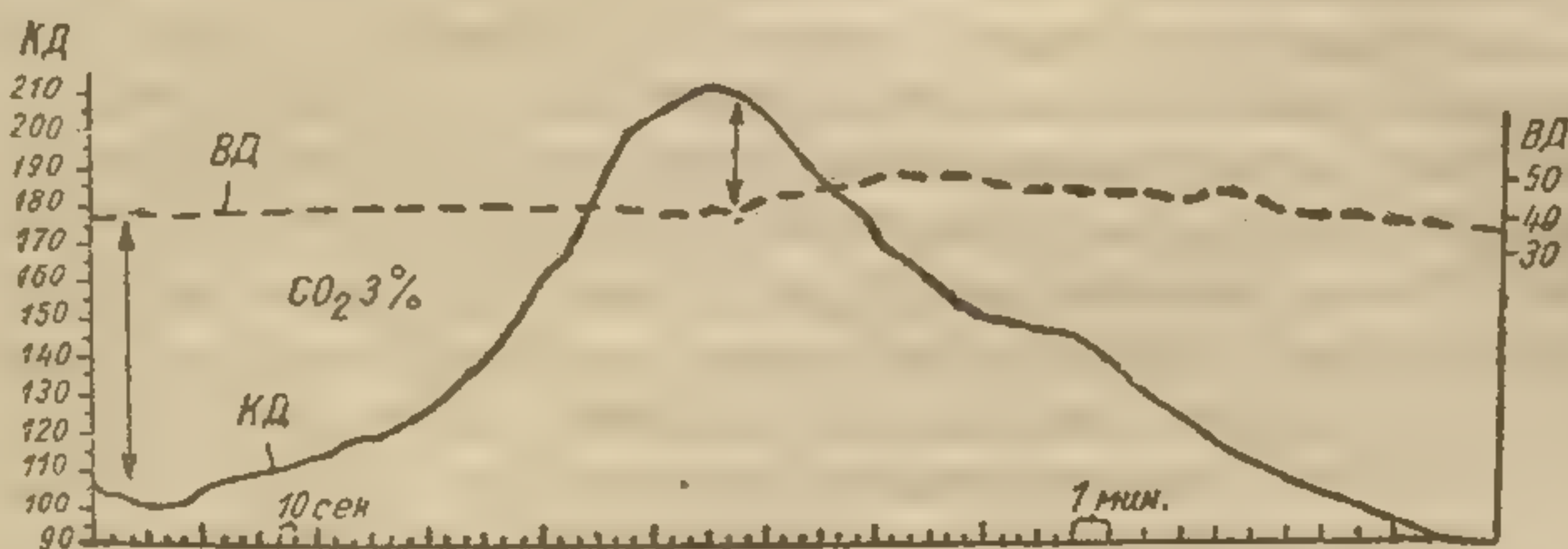


Рис. 40. Децеребрированная кошка, пп. vagi перерезаны. Без наркоза.

КД — кровяное давление ■ миллиметрах Hg; ВД — временный объем сердечного сокращения в кубических сантиметрах в 10 секунд. Повышение кровяного давления с 102 до 213 мм Hg; повышение временного объема на 5,5—6,0%; после перерыва введения CO_2 сильное временное увеличение — приблизительно до 35% (по v. E s v e l d).¹

Улучшение венозного притока к сердцу и минутного объема при помощи ванн имеет большое значение: увеличенное гидростатическое давление в ванне вызывает усиление оттока из поверхностных вен и глубже лежащего венозного сплетения кожи; температура ванны также имеет значение: холодные ванны в 23°C уменьшают минутный объем, понижая частоту пульса и вызывая побледнение кожи.⁴ Индифферентные ванны в $32,5^\circ$ повышают минутный объем приблизительно на 84% без изменения частоты пульса и окраски кожи. Углекислые

¹ L. W. van E s v e l d, Arch. f. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 147; ср. также A. F l e i s c h с сотр. — об увеличении объема тока периферически расширяющим действием CO_2 , Pflüg. Arch., 1932, Bd. 230, S. 814. По E. K. M a r c h a l l (Journ. of Pharm., 1926, vol. 29, p. 167) вдыхание CO_2 не вызывает у нормальных неоглушенных собак повышения объема в единицу времени, точно так же вызванное атропином учащение пульса не влияет на минутный объем.

² L. W. van E s v e l d, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 149.
³ G. L i l j e s t r a n d u. N. S t e n s t r ö m, Acta med. scandin., 1925, vol. 63, p. 99 u. 142; T. O d a i r a, Tohoku Journ. of exp. Med., 1925, vol. 6, p. 330; ср. G. L i l j e s t r a n d, Verh. d. deutsch. pharm. Ges., 1928, S. 17.
⁴ L i n d h a r d, Pflüg. Arch., 1915, Bd. 161, S. 293; O. M ü l l e r, Med. Kl., 1909, Nr. 15; о том же, 1914.

ванны (например Oeynhausers Sprudel) при 32° увеличивают минутный объем приблизительно на 72%, вызывая покраснение кожи.¹ Сильнее всего действует теплая ванна (38,5°), повышающая минутный объем приблизительно на 100—300%.²

Экспериментально можно получить очень значительное увеличение количества циркулирующей крови с расширением и гипертрофией сердца, если *выключить капиллярную область*, установив короткое замыкание между артериями и венами³ [опыты на кошках, у которых устанавливали с помощью резиновой трубки соединение между aorta abdominalis и v. cava inferior, или же делали разрез перегородки желудочков (опыты на собаке)]. В этих случаях, вследствие выключения периферического сопротивления, падает кровяное давление, которое затем выравнивается благодаря тому, что расширяется сердце и увеличивается частота его сокращений и минутный объем. Сходное с этим экспериментом заболевание представляют артериовенозные аневризмы, которые при соответствующей степени их всегда сопровождаются увеличением объема циркулирующей крови и расширением сердца. После экстирпации таких аневризм восстанавливаются нормальные соотношения, и расширение сердца подвергается обратному развитию. Так называемые «дериваторные» сосуды, устанавливающие короткое замыкание между артериями и венами, могут поэтому при некоторых особых условиях выполнять важную регулирующую функцию для периферического кровообращения.⁴

Адреналин и родственные ему вещества надо отнести к третьей группе средств, которые суживают сосуды в богатых ими железах, играющих роль кровяных депо, выжимают из них кровь, и таким образом, не участвовавшая в кровообращении часть ее перегоняется в общий кровяной поток.

В отличие от трех перечисленных групп лекарственных веществ, увеличивающих минутный объем, надо указать те средства, которые *уменьшают минутный объем* путем спастического сужения артериол и капилляров или затруднением оттока из кровяных депо или же затруднением венозного притока к сердцу. К таким средствам относятся *питуитрин*, в некоторых случаях *наперстянка* и *строфантин*, далее — очень большие дозы *адреналина* и *гистамина*, а также возбуждение *sinus caroticus*. Кроме того центрально успокаивающие и периферически сосудорасширяющие *морфий*, *хлороформ*, *авертин*⁵ и *длительный эфирный наркоз*⁵ повидимому уменьшают количество циркулирующей крови. Наконец, менее выраженное уменьшение минут-

¹ О расширении сосудов от углекислых ванн см. Liljestrand u. Magnus, Pflüg. Arch., 1929, Bd. 193.

² J. Barcroft a. K. E. Marshall, Journ. of Physiol., 1923, vol. 58; J. Lindhard, см. выше; A. Bornstein, G. Budelmann u. S. Rönnel, Zeitschr. f. kl. Med., 1931, Bd. 118 S. 596; ср. A. Bornstein u. Budelmann, Verh. d. Ges. f. Kreislauff., 1932, S. 166.

³ Eppinger, Kisch u. Schwarz, Kl. Woch., 1926, Bd. 5, S. 781.

⁴ Eppinger, Kisch u. Schwarz, см. выше

⁵ Franken u. Schürmayer, Narkose u. Anaesthesie, 1928, Bd. 1, S. 437.

ного объема
обратного пр
указал Не
(кровопуская
(холодные в

Из сопос
средств, пов
чению работ
дистые средс
ливает также
ство не име
как сосудист
средство, на
против — ум
что в некот
приток к не
вследствие ч
том пропор
Таким образ
циональной
ниже давл
хуже перека
Так, действ
ние в предсе
точно работ
кислоты и б
зом, обнару
ния в предс

Наконец
влияет важну
эти сосуды
коронарных
этому средс
кофеин и
кислота та

Действи
минутного с
ния, следует
вают лишь
давления, п
повышают е
периферичес
средствам с
рефлекторно
сосудосужив

¹ Y and
1909, Bd. 23 u
gyi, Pflüg.

26 Г. Ме

ного объема вызывают: акапния, на значение которой при затруднении обратного притока крови к сердцу и наступлении коллапса впервые указал H e n d e r s o n,¹ а также всякая потеря крови и жидкости (кровопускания, сильное потоотделение, обильные поносы) и холод (холодные ванны).

Из сопоставления приведенных данных видно, что большинство средств, повышающих минутный объем и тем способствующих увеличению работоспособности сердца, составляют в первую очередь сосудистые средства. Если же то или другое лекарственное вещество усиливает также и работу сердца, как кофеин и адреналин, то это свойство не имеет такого значения для увеличения минутного объема, как сосудистое действие. Так, классическое возбуждающее сердечное средство, наперстянка, часто вызывает совсем не увеличение, а напротив — уменьшение минутного объема. Нельзя, однако, забывать, что в некоторых случаях *больное* сердце, несмотря на достаточный приток к нему крови, может давать недостаточный минутный объем, вследствие чего возрастает венозное давление в правом сердце и притом пропорционально ухудшению перекачивающей работы сердца. Таким образом *венозное давление в предсердии* является *мерилом функциональной способности сердца и ценности сердечного средства*. Чем ниже давление в правом предсердии, тем лучше, чем выше — тем хуже перекачивающая работа и функциональная способность сердца. Так, действие наперстянки повышает работу сердца, понижая давление в предсердии, и слабо работающее сердце снова становится достаточно работоспособным, в то время как производные барбитуровой кислоты и большие дозы гистамина действуют противоположным образом, обнаруживая свое вредное влияние на сердце повышением давления в предсердии.

Наконец надо напомнить, что и *коронарное кровоснабжение* составляет важную часть минутного объема. В нормальных условиях через эти сосуды протекает 15% всей крови, но при сильном расширении коронарных сосудов эта часть может стать значительно больше. Поэтому средства, расширяющие коронарные сосуды, как нитриты, кофеин и родственные вещества, а также папаверин, адениловая кислота также способствуют увеличению минутного объема.

Действие сосудистых веществ. Уже из того факта, что в регуляции минутного объема принимает участие и регуляция кровяного давления, следует, что многие средства, которые в *более низких* дозах вызывают лишь увеличение минутного объема без изменения кровяного давления, при *более длительном* воздействии или при *больших* дозах повышают его, одновременно усиливая тонус артериол и увеличивая периферическое сопротивление. К этим *суживающим* кровяное русло средства относятся, во-первых, те, которые действуют прямо или рефлекторно (через регуляторов кровяного давления) на *медуллярные сосудосуживающие центры*; таковы *углекислота, стрихнин, пикроток-*

¹ Y a n d e l l H e n d e r s o n, Amer. Journ. of Physiol., 1907, Bd. 21; 1909, Bd. 23 u. 24; 1910, Bd. 25, 26 u. 27; G. M a n s f e l d u. S z e n t - G y ö r g y i, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 184; 1921, Bd. 188.

син, кофеин, камфора, гексетон, кардиазол, корамин, алкоголь (в небольших дозах), эфир, наконец воздействия, вызывающие болезненность или только раздражение кожи и слизистых; во-вторых, сюда же относятся средства, действующие на периферический ганглиозный аппарат (никотин) или на нервные окончания или же на мускулатуру сосудов, каковы адреналин и родственные ему вещества, наперстянка, строфантин, вазопрессин, соли бария и свинца. Гистамин также иногда (особенно у травоядных) суживает артериолы и в этом случае действует, повышая кровяное давление, в противоположность типичному падению кровяного давления, которое он вызывает у кошек, собак и у человека.

Расширяющие сосуды средства, которые в умеренных дозах действуют, увеличивая минутный объем, могут при усилении расслабления всех сосудистых путей уменьшить количество циркулирующей крови и таким образом понизить минутный объем и кровяное давление. Такие расширяющие сосуды средства могут действовать через центральный нервный аппарат или же через концевые аппараты, и поэтому следует различать центрально действующие сосудорасширяющие средства, как алкоголь (в больших дозах), хлороформ, хлоралгидрат, амилнитрит,¹ антипирин и др., и периферически действующие, как кофеин с родственными ему веществами (папаверин, атропин, гистамин, ацетилхолин, аденозин, уретан, веронал, люминал) и т. п. Пока не всегда точно установлено, что является местом периферического воздействия — концевые ли аппараты в сосудистой стенке или мускулатура сосудов.

В стенках сосудов имеются, кроме того, периферические центры сосудистых нервов, и прямое влияние на них ядов нельзя разграничить от действия на концевые аппараты. Существование периферических центров сосудистых нервов доказано тем, что сосудистые области и после отделения их от центральной нервной системы, например после перерезки сосудистых нервов, не остаются максимально расширенными, но постепенно снова восстанавливают свою нормальную реактивную способность, как это было доказано Ewald'ом и Goltz'ем² для периферического сосудистого тонуса задних конечностей и как это известно для кишечных и почечных сосудов.

Кроме центрального, центрально-рефлекторного и периферического воздействий на сосудосуживающие и сосудорасширяющие нервы, имеется благодаря двойной иннервации сосудов вазоконстрикторами и вазодилататорами, еще дальнейшая возможность получить сужение или расширение сосудов, вызвав превалирование суживающего или расширяющего действия исключением или угнетением антагонистов или же возбуждением агонистов. Так, расслабление определенной сосудистой области может произойти двояким образом вследствие паралича сосудосуживателей или возбуждения сосудорасширителей; длительное повышение давления может быть вызвано полным исключением сосудорасширителей (например после перерезки всех депрес-

¹ По Pilcher ■ Sollmann — преимущественно периферическое действие.

² F. Goltz, Virch. Arch., 1864, Bd. 29; Pflüg. Arch., 1874, Bd. 8 u. 9; ср. L. R. Müller u. Glaser, D. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1913, Bd. 46; W. Glaser, ibid., 1914, Bd. 50.

сорно действующих аортальных и каротидных нервов), а преходящее повышение кровяного давления — кратковременным торможением вазодилататоров, например сенсibilизацией сосудов к действию адреналина кокаином или новокаином (стр. 565).

Нервная регуляция сосудов совершается, вероятно, как и всякая вегетативная нервная деятельность, не только путем прямого нервного возбуждения сосудистой мускулатуры, но и при помощи неврального воздействия, состоящего в том, что раздражение нерва освобождает из более сложных, самих по себе недействительных химических комплексов, суживающие или расширяющие сосуды вещества, которые и проявляют сосудистый эффект в рабочем органе. Так, в ответ на прямые и рефлекторные, вызванные (через регуляторы кровяного давления) симпатические нервные импульсы наступает усиленное выделение адреналина мозговым веществом надпочечника,¹ а кроме того, отщепление из разных тканей адреналина,² может быть, и веществ, подобных вазопрессину. С другой стороны, возбуждение вагусных судорасширителей повидимому освобождает судорасширяющие вещества,³ соответствующие по своему действию гистамину, ацетилхолину и аденозинтрифосфорной кислоте и расширяющие артериолы и капилляры. Выделение всех этих антагонистических и синергистических действующих невральных веществ поддерживается в равновесии нервным путем, вероятно через чувствительные к изменениям давления рецепторы в аорте и sinus caroticus. Кроме того, быстрое, по большей части ферментативное разрушение этих веществ в крови обеспечивает чрезвычайную кратковременность гуморальной реакции в соответствии с потребностью. Так, например, расширяющие сосуды средства гистамин,⁴ холин,⁵ ацетилхолин,⁶ освобождают из надпочечника судосуживающий адреналин и этим препятствуют чрезмерному нарушению состояния равновесия. Точно так же всякая, вызванная инсулином гипогликемия сейчас же пробуждает противодействующую регуляцию, что ведет к выбрасыванию в кровь адреналина и усилению благодаря этому превращения гликогена печени в сахар.

Координация деятельности вазоконстрикторов и вазодилататоров в определенном направлении обеспечивается наличием взаимного внутрицентрального торможения, благодаря чему, например, осла-

¹ T. R. Elliot, Journ. of Physiol., 1904, vol. 31; Proc. p. 20; 1912, vol. 44, p. 374; W. B. Cannon, Erg. Physiol., 1928, Bd. 27, S. 380; G. Bayer, Handb. d. inn. Sekr.—M. Hirsch, Bd. 21, S. 467, Leipzig 1929; P. Trendelenburg, Hormone, Bd. I, S. 313, Berlin 1930.

² Cp. J. H. Burn, Journ. of Physiol., 1932, vol. 75; O. Loewi, Pflüg. Arch., 1921, Bd. 189; W. B. Cannon a. H. A. Baccq, Amer. Journ. of Physiol., vol. 96, p. 392, u. vol. 97, p. 592.

³ Hinsey a. Gasser, Amer. Journ. of Physiol., vol. 92, p. 679.

⁴ C. H. Kellaway u. J. S. Cowell, Journ. of Physiol., 1923, vol. 57, p. 82; J. H. Burn a. H. H. Dale, ibid., 1926, Bd. 61, p. 185; J. Szczygielski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 166, S. 319.

⁵ S. Glaubach u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 110, S. 212.

⁶ W. Feldberg u. B. Minz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 165, S. 261; там же и литература.

бление тонуса сосудосуживающего центра автоматически ведет к возбуждению вазодилататоров. Таким образом в норме оба эти аппарата работают обычно совместно, а не противоположно друг другу, хотя при одновременном, но количественно различном рефлекторном запросе на сужение и расширение сосудов может получиться и соответственно различный результат.¹

Значение артерий, вен и капилляров для фармакологического воздействия на кровообращение.

Для сужения и расширения больших сосудистых областей и для повышения и понижения кровяного давления решающее значение имеют несомненно в первую очередь артериолы с их двойной иннервацией и сильной мускулатурой. При этом большинство фармакологических средств, например адреналин, вазопрессин, наперстянка, строфантин, кофеин и родственные ему вещества папаверин и т. п., оказывают своим главным действием на сосуды преимущественно состоянию артериол. Наряду с этим новые исследования выяснили также и значение вен как для циркуляции крови вообще, так и при некоторых застойных явлениях, а также обнаружили влияние на вены нервных раздражений и фармакологических средств: к венам, как и к артериолам, повидимому, одинаково подходят постоянные импульсы от медуллярных центров. Таким образом вены, как и артериолы, подчинены сосудосуживающим и сосудорасширяющим нервным влияниям, которые центрально периферически или рефлекторно, через *sinus caroticus*, изменяют просвет вен. Путем таких влияний при ненарушенной иннервации венозный ток крови может быть усилен фармакологическими средствами, как, например, углекислотой или адреналином, вследствие возбуждения сосудосуживающих нервов, ■ затруднен застой ее ■ венозной части кровяного русла. Подобно этому, всякое понижение кровяного давления вызывает рефлекторно, через *sinus caroticus*, сужение вен внутренних органов, а всякое повышенное давление — наоборот, расширение вен. Точно так же и считавшееся раньше непосредственным влияние напряжения CO_2 крови на просвет вен вероятно происходит путем прямого или рефлекторного возбуждения медуллярных центров. Особое значение для регуляции местного кровообращения и местной регуляции кровяного давления имеют найденные в венозной области некоторых органов, например надпочечников, легких и, прежде всего, печени *гладкомышечные регуляторные приспособления*, закрытие и раскрытие которых также подчинено нервным влияниям.

Сосуды области n. splanchnici. Чувствительность сосудистых нервов необычайно колеблется в зависимости от различных (иннервируемых ими) областей. Повидимому она наиболее велика в области n. *splanchnici*, который поэтому и рассматривают как главный регулирующий аппарат в механизме выравнивания кровяного давления при перераспределении крови. Наряду с ним надо признать важное зна-

¹ Ср. Н. Rein u. W. Rössler, см. выше, а также Н. Rein, см. выше; Liljestränd u. Jarisch, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1927, Bd. 51, S. 235; далее v. Brücke, Zeitschr. f. Biol., 1917, Bd. 67, S. 507.

чение и за обширной областью кожно-мышечных сосудов для быстрого выравнивания давления и циркулирующего объема крови. Поперечное сечение артериального русла может сохранять постоянные размеры только до тех пор, пока вазомоторная иннервация также еще удерживает свое влияние на область воротной вены, потому что *значительное* расширение сосудов кишечника и печени уже не может быть компенсировано (сужением сосудов других областей *) ввиду того, что одна печень может вместить, например, при анафилактическом шоке четверть всего количества крови. Таким образом, когда на сосуды внутренностей действуют парализующие яды, например некоторые бактериальные токсины (дифтерийный токсин), то приспособляемость организма оказывается уже недостаточной и аортальное давление падает, потому что сердце работает пустым. В этом случае не может быть осуществлена и регуляция через посредство рефлекторных влияний на кровяное давление.

Так, вызванное двусторонней перерезкой *n. splanchnici* общее артериальное расслабление настолько сильно понижает эффективность действия сосудистых регуляторов кровяного давления, что функция *sinus caroticus* и аортальных нервов, а вместе с ней и кровяное давление, могут быть восстановлены только после искусственного введения жидкости и наполнения кровяного русла.¹

Раздражением *n. splanchnicus* Mall² мог вызвать перемещение 27% всего количества крови у собаки из области воротной вены в другие сосудистые области. При раздражении *n. splanchnici* получается сужение не только артерий, но и вен воротного кровообращения.³

Расслабленные сосуды области *n. splanchnici* открываются как шлюзы и вмещают большую часть крови. При переливаниях крови и *внутривенных* вливаниях жидкостей, даже в самом небольшом количестве, также проявляется эта функция системы воротной вены как депо для запасов крови, включенное между двумя сопротивлениями кровяному току — капиллярными системами кишечника и печени. Так как эта запасная жидкость может быть, при возникновении в том надобности, отдана в циркулирующую кровь, воротная система является важным регулятором величины минутного объема.⁴

Функция воротной вены связана, однако, с неповрежденной иннервацией печеночных сосудов и выпадает при их параличе.⁴ Поэтому и печень имеет большое значение для регулирования всей системы кровообращения. Кроме того, она наряду с селезенкой представляет собой самостоятельное кровяное депо, но более значительное благодаря большей способности к кровенаполнению и большому количеству протекающей через нее крови, особенно при болезненных состояниях.

Уже прежние исследования показали, что через печень собаки, весящую около 500 г, протекает в минуту около 420 см³ крови, из которых $\frac{3}{4}$ доставляет воротная

¹ C. Heymans, Bouckaert u. Dautrebande, Arch. int. de Pharmacod., 1931, vol. 40, p. 292.

² Mall, Dubois' Arch., 1892, S. 409.

³ Schmid, Pflüg. Arch., 1909, Bd. 126; Habilitationsschrift, Breslau 1907.

⁴ A. Jarisch u. W. Ludwig, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 124, S. 102.

вена, а $1/4$ — а. hepatica. По более новым исследованиям, печень доставляет по меньшей мере половину той крови, которая притекает к сердцу через v. cava inferior, но эта часть может возрасти до 70—84% всей крови v. cava. ¹ При минутном объеме ■ 3,6 л крови у человека через v. cava inferior протекает приблизительно 2,4 л, из которых по меньшей мере 1,2 л, а иногда и 2 л в минуту проходит через печень. Печень человеческого трупа, при нормальном весе ее в 1500 г, содержит около 35% крови, а при расстройствах кровообращения даже до 68% из ее общего веса. При экспериментальном анафилактическом шоке у собаки вмещаемое печенью количество крови доходит до 61% всей циркулирующей крови. ²

Особенности печеночной сосудистой системы заключаются ■ том; что она состоит из двух приводящих сосудов: v. portae и а. hepatica, имеющих многочисленные соединения с областями кровоснабжения других органов. Далее в эту систему входят обширные капиллярные сплетения и синусоиды, расположенные на периферии печеночных долек, связывающие сосудистые веточки воротной вены и артерий и смешивающие, таким образом, портальную и артериальную кровь. Наконец в состав системы печени входят еще отводящие печеночные вены. ³ Соотношения факторов, определяющих давление в этой сосудистой области, трудно установить еще и потому, что они определяются не только портальным и артериальным давлениями, но также и давлением в v. cava, т. е. в правом сердце, кровь которого при обратном токе от сердца возвращается ■ печень. Таким образом большое русло печени находится под меняющимся давлением со стороны портальной, артериальной и гепатовенозной систем, вследствие чего различны и результаты, наблюдаемые при фармакологических воздействиях. К этим затруднениям присоединяется еще то обстоятельство, что у некоторых животных ■ у человека функция сосудов печени, а вместе с тем и действие на них некоторых фармакологических средств, находится под влиянием особых, регулирующих печеночное кровообращение приспособлений. ⁴ Последние состоят отчасти из гладкомышечных утолщений в венах печени (например у собаки), отчасти из адвентициальных круговых мышечных выступов при впадении мелких печеночных вен ■ большие (у человека и собаки); эти приспособления раскрываются при раздражении п. sympathici и действии адреналина и, наоборот, закрываются от гистамина. При полном или частичном закрытии отводящих печеночных вен, как это бывает при гистаминном, пептонном или анафилактическом шоке, может произойти большое скопление крови в области портальных капилляров с сильным увеличением объема печени, повышение портального давления и па-

¹ Grab, Janssen u. Rein, Zeitschr. f. Biol., 1929, Bd. 89, S. 324, и Kl. Woch., 1929, Nr. 33.

² Ср. E. P. Pick, Wien. kl. Woch., 1931, Nr. 31; там же соответствующая литература.

³ Ср. J. M. Olds a. E. S. Stafford, Johns Hopkins Hosp. Bull., 1930, vol. 47.

⁴ L. B. Arey a. I. P. Simonds, Anat. Rec., 1920, vol. 18, p. 219; R. H. Jaffé y E. P. Pick, Karlsbader intern. ärztl. Fortbildungskurs, 1921, S. 201; далее H. Popper, Kl. Woch., 1931, S. 219; H. Elias и A. Feller, Stauungstypen bei Kreislaufstörungen (Типы застоев при расстройствах кровообращения), Berlin 1926, y Springer'a, u. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1931, Bd. 77, S. 538.

дение давления в правом сердце, причем падает также как пульсовой, так и минутный объемы (рис. 41). Эти расстройства кровообращения вследствие препятствий в сосудах печени присоединяются к тем, которые вызываются расширением других артериальных и капиллярных областей вследствие скопления в них крови.¹ Высокая способность печеночных вен уменьшать свой просвет является одновременно и защитным приспособлением для ослабленного сердца, которое она предохраняет при застойных явлениях и повышенном давлении в правом сердце и в легочной артерии от слишком большого притока крови.

Повышение давления в портальных венах печени может, кроме того, путем выжимания воды из крови, увеличить количество лимфы в d. thoracicus, вызывать сгущение крови и изменения в распределении воды в организме.² Сдвиги водного обмена (образование отеков и недостаточная секреция кожными железами пота) у больных с декомпенсированными пороками сердца и застойной печенью по видимому только отчасти связаны с этими механически вызванными изменениями (состава) крови, а главным образом обусловлены такими изменениями обмена веществ печени, которые

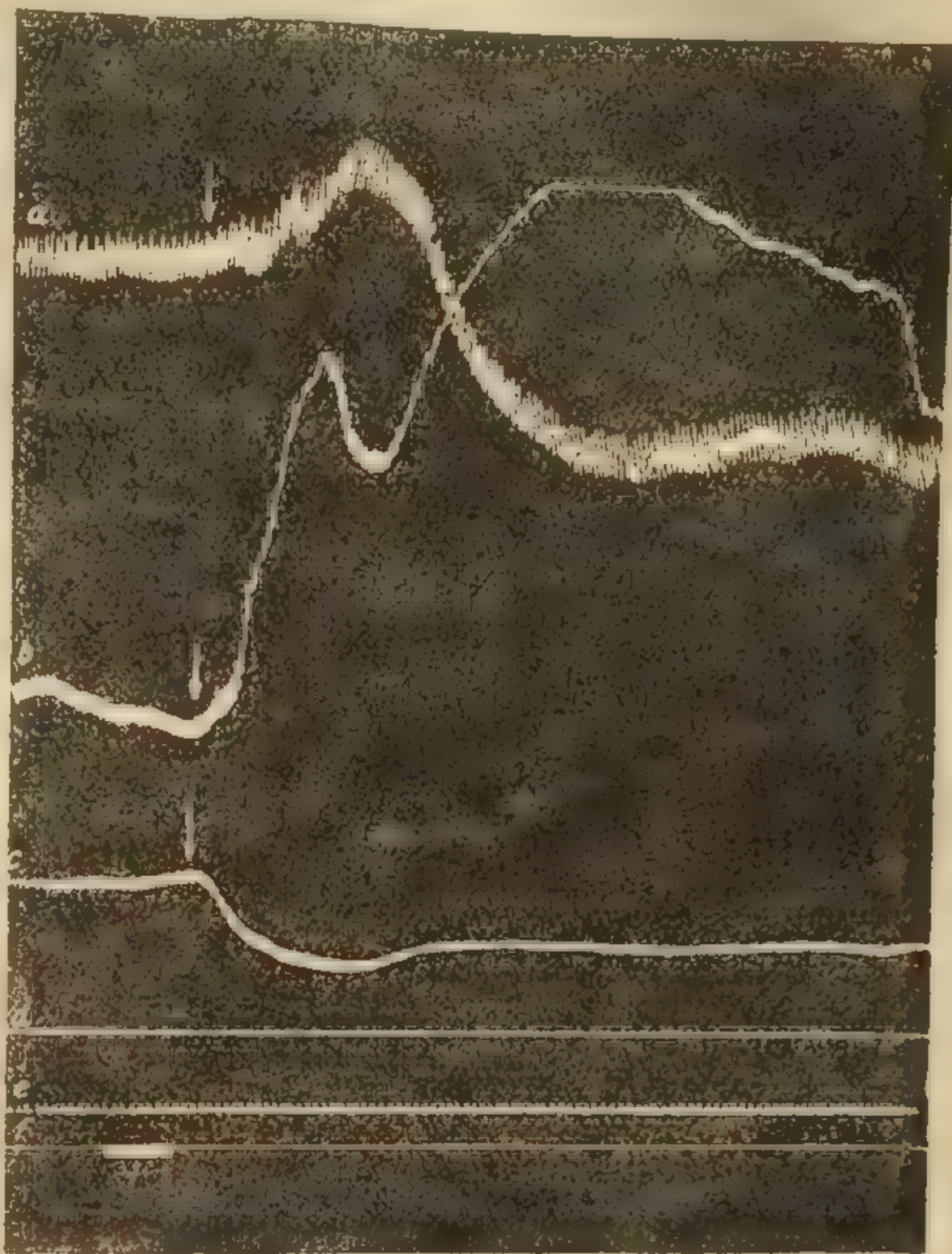


Рис. 41. Падение кровяного давления. Уменьшение наполнения сердца и увеличение объема печени у собаки после внутривенного введения гистамина (по Mautner-Pick'у³).

a — объем сердца; b — объем печени; c — кровяное давление; I (на нижней линии) — инъекция 0,3 мг гистамина в v. jugularis.

¹ H. Mautner u. E. P. Pick, Münch. med. Woch., 1915, S. 1141; Bioch. Zeitschr., 1922, Bd. 127, S. 72; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 97, S. 306, u. 1929, Bd. 142, S. 271; далее H. Mautner, Wien. Arch. f. inn. Med., 1924, Bd. 7, S. 251; E. P. Pick, Karlsbader intern. ärztl. Fortbildungskurs, 1921, S. 188, u. Wien. kl. Woch., 1931, Nr. 31, а также R. Baer u. R. Rössler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 119, S. 204; далее H. H. Dale, Lancet, 1929, vol. I, p. 1180, u. Bauer, Dale, Poulsion a. Richards, Journ. of Physiol., 1932, vol. 74, p. 343. Сводка литературы, кроме того, у Feldberg u. Schilf, «Histamin», Berlin 1930, у Springer a.

² P. D. Lamson a. I. Roca, Journ. of Pharm., 1921, vol. 17, p. 481; R. Meyer-Bisch, Zeitschr. f. kl. Med., 1922, Bd. 94, S. 237.

³ Mautner u. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 142.

встречаются и при различных других заболеваниях печени ■ при желтухе, вызывая между прочим также и расстройства секреции мочи. ¹

Возбуждение *nn. splanchnici* и печеночных нервов влияет на сосуды печени так же, как и адреналин; в обоих случаях наступает сужение сосудов *v. portae* и *a. hepaticae* с повышением давления в системе этих сосудов. Изменение кровообращения в печени, вызываемое адреналином, существенным образом зависит от примененного количества его. В то время как большие дозы адреналина или постоянное воздействие небольших доз его уменьшают количество крови, протекающей через печень, и уменьшают объем этого органа, весьма малые однократные дозы адреналина (2 γ), так же действуя, как раздражение симпатического нерва, увеличивают как приток, так и отток с одновременным уменьшением объема печени. Усиление оттока может привести даже к повышению давления в *v. cava inferior*. Регулирующий кровоснабжение механизм печени, закрывающийся от гистамина, раскрывается под влиянием адреналина или раздражения симпатического нерва. ² Обычно сосудистая система печени собаки и кошки реагирует на адреналин гораздо чувствительнее, чем сосуды печени кролика ³ (рис. 56а и б).

Раздражение *n. vagi*, а также гистамин и ацетилхолин, действуют иначе, чем возбуждение симпатического нерва и адреналин. При этих воздействиях выступает на передний план более или менее сильно выраженное уменьшение тока крови вследствие полного или частичного закрытия шлюзов печени. Уже самые малые дозы (1 γ) гистамина повышают портальное кровяное давление, что зависит отчасти от сужения воротных сосудов, а главным образом от того, что вследствие значительного набухания печени и закрытия печеночных затворов (клапанов) прекращается или затрудняется отток крови и тем самым и ее приток. Одновременно с этим расслабляются артериолы. Пептон, как и анафилактический шок, изменяют условия кровообращения в печени подобно гистамину, кроме того пептоны, так же как и большие дозы гистамина, повреждают эндотелий капилляров, вызывая появление периваскулярных отеков, которые, со своей стороны, усиливают печеночный застой, ⁴ сдавливая сосуды. Вызванное препятствиями в печени затруднение оттока крови снимается

¹ A. Frölich u. E. Zak, Kl. Woch., 1922, S. 1055; H. Molitor u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 97, S. 317; E. P. Pick u. R. Wagner, Wien. med. Woch., 1923, S. 695; E. P. Pick, Harvey Lecture, N. Y. 1929, там же литература; S. Glaubach u. Molitor, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 132, S. 31; E. Zak, Wien kl. Woch., 1930, Nr. 52; Gilbert et Lereboullet, Comptes rendus Soc. biol., 1900, vol. 52; Landau u. Papp, Kl. Woch., 1923, S. 1399; T. Clausen, о диурезе у сердечных больных, Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk., 1932, Bd. 43, S. 764.

² Bauer, Dale, Poullsson u. Richards, l. c.; ср. также H. Mautner, см. выше.

³ Lamson u. Rosa; Mautner u. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 97, S. 306, u. Lampe u. Méhes, ibid., 1926, Bd. 119, S. 66.

⁴ W. H. Manwaring corp., Journ. of Immun., 1923, vol. 8, p. 211; W. F. Petersen, R. H. Jaffe corp., ibid., 1923, vol. 8, p. 377; H. Eppinger u. B. Leuchtenberger, Verh. d. Deutsch. Pharm. Ges., 1932, Bd. 52.

адреналином, тогда как эрготоксин не оказывает такого действия. Ацетилхолин действует на сосуды печени относительно слабее гистамина, но в общем в том же направлении. Это изменение кровообращения в печени, сходное с вызываемым воздействием *n. vagi*, может быть снято атропином.¹

Высокая способность печени задерживать и накапливать глюкозиды *наперстянки* проявляется и в высокой чувствительности печеночных сосудов к этим веществам: сосуды печени, также и остальные сосуды воротной системы, а равно и сосуды селезенки, суживаются глюкозидами, по большей части после некоторого латентного периода. Кровяное давление в *v. porta* повышается, причем закрываются главным образом *пути оттока* из печени.² Таким образом под воздействием глюкозидов *наперстянки* печень и селезенка набухают. Благодаря наполнению этих кровяных депо уменьшается слишком большой для *недостаточного сердца* приток крови и циркулирующее в венах количество ее, давление в правом предсердии падает и уменьшается минутный объем. В этих случаях преграждающий механизм печеночных вен играет повидимому важную роль в том отношении, что он делает возможным уменьшение большого количества циркулирующей крови путем задержки части ее в кровяных депо. Только раскрытие печеночных затворов и уменьшение объема печени под воздействием новазурола (*Novasurol*) или салиргана (*Salyrgan*) может снова опорожнить³ кровяные депо печени, селезенки и воротной вены.

Тот факт, что представляемая печенью преграда имеет, как это уже упоминалось при разборе действия гистамина, пептона и влияния анафилактического шока, большое значение, удалось показать на собаках с экковской фистулой. У таких животных с выключенным печеночным кровообращением, когда кровь *v. portae* отводится непосредственно в русло *v. cava*, *наперстянка* и *строфантин* не вызывают ни падения давления в правом предсердии — в *v. cava* — ни уменьшения венозного тока, а ведут к его повышению.⁴

Наконец нужно еще упомянуть, что *вазопрессин*, хотя и гораздо слабее, чем адреналин, суживает сосуды печени, не преграждая, однако, оттока⁵ и что *физостигмин*, *сапонин* и *соли бария* вызывают также сильное сужение сосудов печени.⁶

Что касается *расширения* сосудов печени фармакологическими средствами, то из всех веществ, оказывающих расширяющее действие на остальные сосудистые области, один только *папаверин*, вызывающий

¹ Bauer, Dale, Poulsson u. Richards; W. Lampe u. I Méhes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 119, S. 73.

² W. Lampe u. I. Méhes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 117; M. Tainter u. W. Dock, Journ. of clin. Invest., 1930, vol. 8, p. 485.

³ D. Scherf, устное сообщение; ср. также F. Claussen, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1932, Bd. 83.

⁴ M. Tainter u. W. Dock, см. выше.

⁵ Mautner u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 97; Lampe u. Méhes, ibid., 1926, Bd. 119, S. 66; P. Holtz, Journ. of Physiol., 1932, vol. 76, p. 149. Вызванное питуитрином или вазопрессином (питрессином) раскрытие венозных затворов в печени собаки основано, по Гольцу, на содержании в них окситоцина.

⁶ W. Lampe u. J. Méhes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 119, S. 66 и 73.

уже ■ терапевтических дозах значительное увеличение протекания крови через печень, является действительным антагонистом сосудосуживающих средств. Вызываемое действием строфантина и адреналина сужение снимается папаверином почти мгновенно.¹ Протекание крови через печень значительно повышается также при местном нагревании с помощью припарок на область печени и при лихорадке (лихорадка, вызванная тетрагидро-β-нафтиламином), равно как изменяется при нагревании и охлаждении всего организма животного (стр. 427): внутривенное введение дехолина (Decholin — 20%) или раствора виноградного сахара (40%), аденилфосфорной кислоты и молочнокислого натрия тоже вызывают усиление протекания крови через печень вообще или же только через печеночную артерию.²

Кроме печени, селезенка также может регулировать количество крови и ее концентрацию. Она особенно легко реагирует на повышенные запросы (на кислород *) тканевого дыхания, причем скопившиеся в пульпе эритроциты выбрасываются в кровяное русло.³ При физической работе, dyspное, потере крови селезенка может, таким образом, снова повысить кровообращение, тем более, что она в состоянии вместить до 16% всей крови тела.⁴ В тех случаях, когда требуется быстрое поступление в общий круг кровообращения отдаваемой селезенкой крови, последняя должна беспрепятственно пройти через печень в v. cava. Для этого необходимо, чтобы нервный аппарат, вызывающий сокращение или расслабление селезенки, работал согласованно с тем аппаратом, который открывает и закрывает печеночные вены.⁵ Это условие выполняется отчасти благодаря тому, что симпатические раздражители, например адреналин, заставляют селезенку выжимать свое содержимое, а печеночные вены — раскрываться.

Действие фармакологических сосудосуживающих средств распространяется отчасти на сосуды и пульпу селезенки, отчасти на мускулатуру капсулы и трабекул. Так, адреналин ■ никотин, действуя на сосуды ■ пульпу, вызывают значительное сокращение этого органа,⁶ экстракт гипофиза⁷ — лишь сужение сосудов селезенки и ■ связи с этим умеренное уменьшение ее объема, в то время как хинин вызывает сокращение и сосудов и мускулатуры трабекул, которая возбуждается также и пилокарпином.⁸ Строфантин и хлористый барий,⁹ действуя на со-

¹ Lampe u. I. Méhes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 119, S. 66 u. 73.

² H. Schwiegk, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 168, стр. 693; ср. о распределении крови в органах вследствие охлаждения и нагревания: H. Rein u. B. Rössler, Zeitschr. f. Biol., 1929, Bd. 89, S. 237.

³ J. Barcroft, Erg. f. Physiol., 1926, Bd. 25, S. 818; J. Barcroft с сотр., Journ. of Physiol., 1925, vol. 60, p. 79 u. 443.

⁴ J. Barcroft, Vet. J., 1931, p. 466 a. 504 (Обзор складов крови).

⁵ Krogh, Anatomie u. Physiol d. Capillaren (Анатомия и физиология капилляров), 1929, S. 221, у Springer'a.

⁶ S. A. Schäfer u. Moore, Journ. of Physiol., 1896, vol. 20, p. 1; R. G. Hoskins a. R. E. L. Gunning, Amer. Journ. of Physiol., 1917, vol. 43, p. 298, и R. Hunt, Amer. Journ. of Physiol., 1918, vol. 45, p. 197 a. 231.

⁷ Magnus u. Schäfer, Journ. of Physiol., 1901/02, vol. 27; S. de Boer a. D. C. Carroll, Journ. of Physiol., 1924, vol. 59, p. 381; H. Schwiegk, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 168, S. 693.

⁸ S. de Boer u. D. C. Carroll, см. выше.

⁹ Шкавера (Schkawera), Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1923, Bd. 33, S. 339.

суды селезенки, суживают их. Атропин¹ вызывает расслабление сосудов и мышечных элементов селезенки, кофеин² и ацетилхолин³ также расширяют ее сосуды.

Ввиду того, что в селезенке, а также в печени и легких, обнаружено большое количество гистамина⁴ и ацетилхолина,⁵ можно допустить, что эти комплексно связанные здесь вещества освобождаются благодаря нервным или ферментативным воздействиям и оказывают влияние на сосуды и органы вне селезенки.

Кожно-мышечные сосуды. Обширная сосудистая система и кровяные депо в подкожной клетчатке и в мышцах, особенно в нижней половине тела, играют большую роль в кровоснабжении сердца уже вследствие своего количественного преобладания по сравнению со всеми другими сосудистыми областями, так как две трети всей крови проходят через них к сердцу. Поэтому одно перемещение тела из лежачего в сидячее положение может вызвать уменьшение пульсового объема, а усиленный ток крови через большие мышечные массы во время спортивных мышечных упражнений может очень сильно увеличить минутный объем. Эти обширные сосудистые области, при вызванном в них во время работы усилении кровотока, расширяются рефлекторно путем раскрытия подчиненных нервным воздействиям прекапилляров. Кроме того, при расслаблении мышц, вероятно, освобождаются вещества, которые, как и кислые продукты диссимиляции⁶ или подобные аденозину и ацетилхолину продукты обмена в мышцах, вызывают расширение артериол и капиллярной сети. Число раскрывающихся капилляров зависит от числа снабженных иннервацией мышечных элементов, так что все кровоснабжение косвенно связано с моторной иннервацией.⁷ Раскрытие сосудистых областей мускулатуры, сильно влияющих также и на общее кровообращение, рефлекторно вызывает нужное для установки тока крови опорожнение других кровяных депо, в первую очередь в селезенке.⁷

Замечательна далее реакция мышечных сосудов на *адреналин*. В общем они менее чувствительны к адреналину, чем сосуды области *p. splanchnici*. При этом самые малые дозы адреналина расширяют *p. splanchnici*. При этом самые малые дозы адреналина расширяют кожно-мышечные сосуды,⁸ в особенности у собаки и кошки, подобно гистамину, хотя гораздо слабее. Однако при повышенных дозах адреналина происходит в мышечных сосудах вместо расширения сокращение артериол и капилляров.

¹ Шкавера, см. выше.

² Pilcher a. Solimann, Journ. of Pharm., 1915, vol. 6, p. 351.

³ R. Hunt, см. выше.

⁴ Best, Dale, Dudley a. Thorpe, Journ. of Physiol., 1927, vol. 62, p. 397; Thorpe, Biochem. Journ., 1928, vol. 22, p. 94; H. H. Dale a. Dudley — см. выше.

⁵ H. H. Dale a. H. W. Dudley, Journ. of Physiol., 1929, vol. 68, p. 97.

⁶ A. Fleisch, Zeitschr. f. allg. Physiol., 1921, Bd. 19, S. 269, u. Zeitschr. f. Biol., 1929, Bd. 88, S. 573.

⁷ Ch. J. Keller, A. Loeser, H. Rein, Zeitschr. f. Biol., 1930, Bd. 90, S. 260; Rein a. V. Rössler, ibid., 1929, Bd. 89, S. 237.

⁸ H. H. Dale u. A. N. Richards, Journ. of Physiol., 1927, vol. 63, p. 201.

По R. Rigler¹ уже 0,01 мг аденозина, адениловой кислоты и аденозинтрифосфорной кислоты повышает протекание питательной жидкости на трендленбургском препарате лягушки. Во время покоя аденозинтрифосфорная кислота, повидимому, находится в мышце в виде недействующего на кровообращение первоначального соединения (Aryogen). В возникновении рабочей гиперемии существенное влияние оказывают повидимому аденозиноподобные, но не ацетилюхолиноподобные или молочнокислые вещества.

Меньшая реактивная чувствительность кожно-мышечных сосудов по сравнению с сосудами области — *p. splanchnici* — является причиной того, что и при действии других, повышающих кровяное давление средств, кожно-мышечные сосуды могут воспринять кровь, вытесненную из брюшных сосудов, как это доказано плетизмографическими измерениями (подобно тому, как при адреналине) для строфантина² и стрихнина.³ Кроме того, субпапиллярные венозные сплетения могут задерживать заметную часть протекающей крови (приблизительно около 10% всей крови тела). Здесь следует упомянуть о том, что многочисленные лекарственные средства могут частью прямо, частью косвенно расширять кожные сосуды; таковы амилнитрит, алкоголь, эфир; некоторые снотворные, как хлоралгидрат, люминал, нирванол; жаропонижающие (антипирин, аспирин); далес атропин, пилокарпин, гистамин, а также CO₂ (при прямом действии); соли кальция (при внутривенном введении) и др. Кокаин, никотин, адреналин (в токсических дозах) и питуитрин суживают их. Далее надо отметить, что кофеин, теобромин и теофиллин (Theophyllin) уменьшают тонус сосудов мышц конечностей и делают их нечувствительными к воздействию строфантина.⁴

Сужение кишечных сосудов перегоняет кровь механически и рефлекторно в другие сосудистые области. Если наблюдается расширение кожно-мышечных сосудов и в то же время сужение сосудов *p. splanchnici*, то может возникнуть сомнение, имеет ли здесь место прямое сосудорасширяющее действие или же расширение кожных сосудов произошло вследствие вытеснения (механического *) крови из сосудов внутренних органов.

Количественное значение отдельных сосудистых областей может быть различно у различных видов животных. Трудно, например, сравнивать сосуды кожи человека и лабораторных животных. У человека кожа, как орган теплоотдачи, играет совсем другую роль, чем шкура лабораторного животного; соответственно этому кожные сосуды человека развиты гораздо сильнее. К этому еще присоединяется различие соотношений между туловищем и конечностями человека и мелких лабораторных животных. С другой стороны, роль брюшных сосудов для распределения крови зависит также и от длины кишечного канала. Вследствие этого кровяное давление у собаки падает после перерезки *p. splanchnici* не так сильно, как у кролика.

Сосуды мозга. Нервные влияния меньше всего действуют на сосуды мозга, что обеспечивает равномерное кровоснабжение этой важной для жизни сосудистой области. Однако имеется, повидимому, особая регуляция притока крови при помощи регуляторов кровяного

¹ Verh. d. Pharm. Ges., 1932, S. 54.

² R. Gottlieb u. R. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1902, Bd. 47, S. 135.

³ Wertheimer et Delezenne, Comptes rendus Soc. biol., 1897, p. 633.

⁴ Sp. H. E. Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 166, S. 634.

давления прежде всего через иннервацию *sinus caroticus*,¹ кроме того, сами стенки сосудов мозга вероятно обладают способностью регулировать свое кровенаполнение. Практически важно расширение сосудов мозга теми средствами, которые вызывают более сильное кровоснабжение его не только путем пассивного вытеснения крови из области *p. splanchnici*, но и прямым понижением тонуса внутричерепных сосудов. Такими средствами являются *папаверин*,² *кофеин*, *камфора*, *жаропонижающие*, далее *хлоралгидрат*, *люминал* и его гомологи, затем *нитриты* и др. Они применяются в отдельности или в виде смесей против спазма сосудов при приступах мигрени и при различных других формах головных болей, в основе которых лежит спастическое сужение сосудов мозга. Наконец ими пользуются и против морской болезни, при которой спазм мозговых сосудов, может быть, также играет некоторую роль. Смесь новокаина и кофеина [*имплетол* (*Impletol*)] рекомендована была в виде подкожного впрыскивания (ампулы по 2 см³ с 0,065 г кофеина и 0,04 г новокаина) для лечения мигрени, а также ишиаса и межреберных невралгий.³

К *гистамину* сосуды человеческого мозга — подобно кожным, в особенности лицевым — чрезвычайно чувствительны: уже дозы в 0,001—0,003 мг, введенные внутривенно, вызывают столь сильное расширение артериол и капилляров, что может произойти физиологически значимое усиление кровоснабжения мозга и доставки ему кислорода.⁴ На сосудах мягкой оболочки мозга кошки наблюдается при трепанации черепа расширение сосудов после инъекции гистамина в мозговую ствол.⁵

Легочные сосуды. Сосуды легких надо считать также относительно мало чувствительными. Они легче, чем сосуды мозга, подвергаются фармакологическому воздействию, причем, однако, их наполнение зависит не только от перемещения крови из других сосудистых областей, но и от имеющего существенное значение влияния со стороны общего притока венозной крови, объема правого и левого сердца, а также количества крови, протекающей через коронарные сосуды.⁶ Функциональное значение симпатической и парасимпатической иннерваций легких для изменений просвета их сосудов не выяснено. В за-

¹ О возможности разгрузки мозгового кровообращения рефлекторным расширением сосудов щитовидной железы см. G. Dietrich u. H. Schwiégk, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 165; H. Reinecke, Kl. Woch., 1932, Nr. 39.

² Указывают, что внутривенное введение папаверина (0,04 г) наверняка прекращает приступ ангиоспастической мигрени; см. L. Hahn, Med. Kl., 1932, Nr. 37.

³ W. Leibbrand, D. med. Woch., 1928, Nr. 49; L. Schwartz, Schweiz. med. Woch., 1930, Nr. 50.

⁴ S. Weiss a. W. G. Lennox, Arch. of Neur. a. Psych., 1931, vol. 26, p. 737; см. противоположные мнения Lee (Amer. Journ. of Physiol., 1925, vol. 74, p. 326), который нашел, что мелкие мозговые сосуды не расширяются от гистамина.

⁵ H. S. Forbes, W. G. Cobb, Amer. Journ. of Physiol., 1929, vol. 89, p. 266.

⁶ Здесь можно напомнить, что легочная ткань по сравнению с другими органами отличается чрезвычайно большим содержанием гистамина (около 40—70 мг на 1 кг) (Thore, Bioch. Journ., 1928, Bd. 22, S. 94), что, возможно, имеет значение для реактивной способности легочных сосудов, особенно капилляров.

висимости от этого и результаты фармакологических воздействий на эти нервные аппараты легких не твердо установлены. Даже прямое действие *адреналина* трудно установить с достоверностью. *Никотин* суживает легочные сосуды, так же как и коронарные, тормозит отток крови из легочных вен и понижает давление в левом предсердии.¹

Приписываемая малому кругу, пока еще не вполне твердо установленная функция образования запасов крови в легких подчинена нервной регуляции в том отношении, что раздражение *n. vagosympathici* у собаки вызывает рефлекторное увеличение притока через *a. pulmonalis* почти без изменения оттока. Эфферентную ветвь этой рефлекторной дуги составляет *n. sympathicus*, в котором проходят сосудорасширяющие волокна.²

Сосуды легких могут быть расширены расслабляющими стенки сосудов средствами, как *кофеин*, *теобромин*, *теофиллин*, *папаверин*, *камфора*, и сужены *строфантин*ом, *эрготоксином*, *солями бария*; особенно сильно действуют яды, вызывающие шок, как *гистамин*, *пептон*, суживающие легочные сосуды столь значительно, что давление в правом предсердии и в легочной артерии сильно поднимается, в то время как давление в *v. pulmonalis* и в левом предсердии падает. Застой крови в правом желудочке может в этих случаях привести даже к застою в печени.

Эта возникающая под действием вызывающих шок ядов *преграда* в легких может быть выражена у различных видов животных в различной степени и влиять на содержание жидкости и крови в легких в физиологических условиях. Введением внутривенно больших доз гистамина можно вызвать *отек эндотелия капилляров* и тем самым нарушение обмена кислорода (*пнеймоноз*³ по *Вгауегу*).

Экстракты задней доли гипофиза также могут влиять на кровоснабжение легких, но это влияние меняется в зависимости от дозы и вида животного. Вазопрессорное начало гипофиза вызывает у большинства млекопитающих и человека сильное сокращение артериол и капилляров большого круга и венечных сосудов, а потому понятно, что главным следствием этих воздействий является в первую очередь повышение давления в легочных венах, иногда и в *a. pulmonalis*. Поэтому после больших доз может наступить переполнение легочных

¹ Cloetta u. Anderes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1914, Bd. 76; 1916, Bd. 79; W. E. Dixon a. J. C. Hoyle, Journ. Physiol., 1928, vol. 95, p. 299; 1929, vol. 67, p. 77; 1930, vol. 70, p. 1; ср., впрочем, И. П. Федотов (J. P. Fedotow), Pflüg. Arch., 1932, Bd. 230, S. 273 (Опыты на сосудах легких лягушки).

² M. Hochrein u. Ch. J. Keller, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 166, S. 299; о действии раздражения вагуса на сужение сосудов легких и бронхов у собаки и кролика ср. Cavazzani, Arch. it. biol., 1891, vol. 16; а также Daly a. v. Euler, Proc. Roy. Soc. Biol., 1932, vol. 110, p. 92; v. V. Euler, Journ. of Physiol., 1932, vol. 74, p. 271; здесь же и об усилении эффекта *n. vagi* физостигмином и снятии его атропином. Ацетилхолин вызывает, вследствие сужения сосудов, повышение давления в легочной артерии и сужение бронхов.

³ Ср. A. Rühl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 158, S. 372; Kroetz, Verh. d. D. Ges. f. inn. Med., 1931, S. 105, и Fortbildungslehrgang (Курс усовершенствования), Nauheim 1931, S. 76, у Thieme, Leipzig; Schoen u. Degra, D. Arch. f. kl. Med., 1930; о сходных нарушениях диффузии кислорода ядовитыми газами см. Flury u. Zernik, Schädliche Gase (Ядовитые газы), изд. Springer, Berlin 1931; см. C. Tang, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 168, S. 274.

сосудов со смертельным отеком легких.¹ На изолированном легком протекание крови затруднено.²

Сосуды почек. Почечные сосуды занимают также особое положение в том отношении, что их кровоснабжение зависит от совершаемой почками работы независимо от состояния сосудов области *n. splanchnici*. Поэтому фармакологические средства, повышающие секрецию почек, вызывают, как правило, и более сильное кровоснабжение их. Гистамин, обескровливая почки и вызывая перемещение крови в капилляры и кровяные депо, вызывает, повидимому, кроме того, и прямое сужение сосудов почек.³ Действие на них питуитрина изменчиво и вероятно зависит от функционального состояния органа.⁴

Нервная регуляция кровоснабжения почек, повидимому, осуществляется через *nn. splanchnici minores* (*n. renales superiores*), в которых проходят сосудосуживающие нервы; находятся ли вместе с ними в *n. splanchnicus* и вазодилататоры для почки — не решено. *N. vagus*, в котором, как кажется, проходят усиливающие диурез волокна, не влияет на просвет почечных сосудов.⁵

На почках лягушки, в которых реагируют преимущественно сосуды, принадлежащие к системе гломерулов, можно доказать расширяющее действие строфантина и суживающее адреналина.⁶

О фармакологическом воздействии на сосуды *полового* тракта см. стр. 328.

Капилляры. Очень большое значение для фармакологического воздействия на кровообращение, кроме артериол и венул, имеют также капилляры. *Вследствие того, что их общий поперечник больше, чем у артериол и венул*, процессы, вызывающие расширение большей части капилляров, способствуют переходу почти всей крови в капиллярную сеть. В норме, при относительно малой потребности тканей в кислороде, открыта, повидимому, не очень большая часть капилляров. Только при повышенном потреблении кислорода раскрываются капилляры, остававшиеся до этого закрытыми.⁷ Реактивная способность капилляров регулируется как через нервные, так и гумораль-

¹ E. Sh. Schaffer a. A. D. Macdonald, Quart. Journ. of exp. Physiol., 1926, vol. 16, p. 251.

² E. Rothlin, Bioch. Zeitschr., 1920, Bd. 111, S. 299; R. J. McDowell, Journ. of Physiol., 1921, vol. 55, p. 1; P. Holtz, Journ. of Physiol., 1932, vol. 76, p. 149.

³ H. H. Dale a. P. P. Laidlaw, Journ. of Physiol., 1910/11, vol. 41, p. 318; M. Morimoto, Arch. exp. f. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 135, S. 194; E. Rothlin, Bioch. Zeitschr., 1920, Bd. 111; Manwaring corp., Journ. of Immun., 1923, vol. 8; E. Dicker, Comptes rendus Soc. Biol., 1928, vol. 99.

⁴ R. Magnus a. C. A. Schäfer, Journ. of Physiol., 1901, vol. 97, p. 9; Knowlton a. Silverman, Amer. Journ. of Physiol., 1918/19, vol. 47; Cushny a. Lambie, Journ. of Physiol., 1921, vol. 55; A. N. Richards a. Plant, Amer. Journ. of Physiol., 1922, vol. 59; H. Molitor u. E. P. Pick., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 101, S. 169; McFarlane, Journ. of Pharm., 1926, vol. 28, p. 177.

⁵ L. Asher u. R. S. Pearce, Zeitschr. f. Biol., 1913, Bd. 63, S. 83; Ellinger u. Hirt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 106, S. 135.

⁶ S. Zuckerstein, Zeitschr. f. Biol., 1917, Bd. 67, S. 293.

⁷ Krogh, l. c., u. Journ. of Physiol., 1918/1919, vol. 52, p. 391, 409 u. 457.

ные пути. Поскольку верны наши знания, можно считать, что имеется, повидимому, связь капилляров с вегетативными центрами, а также с местными нервными аппаратами соответствующей капиллярной области. Сужение совершается, вероятно, через симпатические конstrictоры, расширение, повидимому, — через парасимпатические, проходящие в задних нервных корешках, дилататоры, которые одинаково иннервируют артериолы и капилляры и могут быть рефлекторно возбуждены через чувствительные афферентные нервные окончания.¹ Воспалительные реакции, например гиперемия конъюнктивы и кожи (покраснение), вызываемая горчичным маслом, связана с иннервацией и вероятно происходит через короткий аксон-рефлекс, который, хотя и сохраняется еще в течение нескольких дней после перерезки нервов, но исчезает после дегенерации всех нервов или после местной анестезии.² В общем денервированные конечности обладают вяло реагирующими артериолами и суженными, расширяющимися от гистамина капиллярами, в то время как в норме, при тонизированных артериолах, капилляры расширены. Только после полной дегенерации перерезанных нервов, особенно волокон задних корешков, выпадает и реакция дилататоров на гистамин.³

По данным Cushing'a⁴ тонус капилляров у человека обусловлен, кроме указанных нервных влияний, еще и возбуждением вегетативных отделов мозга, заложенных в III желудочке, а также подвержен, как известно, влиянию психических воздействий, т. е. коры. Реакция капилляров на центрально действующие вещества различна при интравентрикулярном введении и при введении внутримышечно или внутривенно. Так, в первом случае гистамин вызывает бледность кожи, тогда как при внутривенном или внутримышечном введении он расширяет сосуды кожи и мозга (часто в течение часа и дольше). Питуитрин, наоборот, введенный интравентрикулярно, вызывает покраснение кожи, потоотделение, секрецию слюны и слез, рвоту и падение температуры, а при подкожном или внутривенном введении — суживает артериолы и капилляры; подобно питуитрину действует и пилокарпин. При патологических изменениях в III желудочке (опухоль, hydrocephalus) эти, вызываемые центрально, реакции проявляются так же слабо, как и под воздействием таламических спотворных. Следовательно все они обусловлены исключительно центральным возбуждением.

Гуморальная регуляция просвета капилляров устанавливается, кроме потребности тканей в кислороде, еще и другими условиями. Представляется вероятным, на основании ряда наблюдений, что при возбуждении парасимпатических вазодилататоров, а также и при других раздражениях, из тканей освобождаются вещества, подобные

¹ Cp. Krogh, Journ. of Physiol., 1921, vol. 55, p. 412; Y. Doi, ibid, 1920/1921, vol. 54, p. 227; O. Foerster, D. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1929, Bd. 107; о собственной реакции капилляров см. Steinach u. Kahn, Pflüg. Arch., 1903, Bd. 97; M. Eugling, Pflüg. Arch., 1908, Bd. 121; Florey u. Carleton, Proc. Roy. Soc. exp. Biol. a. Med., 1926, vol. 100; Th. B. Wernoe, Pflüg. Arch., 1925, Bd. 210.

² A. N. Bruce, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 63, S. 424; F. Breslau, Berl. kl. Woch., 1918, S. 1073, u. D. Zeitschr. f. Chir., 1919, Bd. 150; Th. Lewis a. R. T. Grant, Heart 1924, vol. 11, p. 209.

³ J. H. Burn, Journ. of Physiol., 1922, vol. 56; cp. ibid., Burn a. H. H. Dale, 1926, vol. 61, p. 185.

⁴ H. Cushing, Proc. Nat. Ac. Sc., 1931, vol. 17, p. 163 a. 239; 1932, vol. 18, p. 500.

гистамину,¹ ацетилхолину или аденозину, которые и вызывают расширение капилляров.²

Практически важно расширение периферических артериол и капилляров под влиянием *углекислоты* или *углекислых ванн*. Это воздействие усиливает минутный объем благодаря открытию обширной капиллярной сети кожи и одновременному расширению артериол, противодействуя этим, прямо или рефлекторно, влиянию возбужденного сосудосуживающего центра у сердечных больных, когда артериолы и капилляры сужены вследствие увеличенного содержания углекислоты в крови, кровяное давление повышено и периферическое сопротивление требует усиленной работы сердца.

Реакция артериол, капилляров и венул кожи зависит не только от химических, но и от *механических, термических, электрических и световых раздражений*. Повидимому во всех этих реакциях, вслед за которыми часто на долгое время остается повышенная возбудимость капилляров, участвует вызываемое аксон-рефлексом и типично проявляющееся *расширение сосудов (покраснение)*, затем образование *волдыря и пузырьков и даже местный отек (дерматография)*. Гистамин, при подкожном введении в самых малых дозах, вызывает подобные же изменения в человеческой коже; ацетилхолин и сходные с аденозином вещества повидимому также нейрогуморальным путем влияют на возникновение некоторых из этих реакций, обусловленных возбуждением парасимпатических сосудорасширителей или разветвлений аксонов чувствительных нервных окончаний.⁴

Ввиду того, что гистамин вызывает раскрытие артериол и капилляров так же, как ацетилхолин, эти вещества могут усиливать друг друга, тем более что гистамин действует преимущественно на капилляры, т. е. несколько периферичнее, чем ацетилхолин,⁵ расширяющий главным образом артериолы. Ослабление тонуса капилляров после выключения надпочечника может также повысить действие гистамина.⁶

Крапивную эритему, образование покраснения и волдырей, развивающихся при специфических белковых или местной анафилактической реакциях, при кожной реакции на туберкулин и при других реак-

¹ Так называемые Н-вещества — по E b b e c k e u. L e w i s; U. E b b e c k e, Pflüg. Arch., 1917, Bd. 169; 1923, Bd. 199, а также Ergebn. d. Physiol., 1923, Bd. 22; Th. L e w i s u. G r a n t, см. раньше, а также Th. L e w i s, Кровеносные сосуды человеческой кожи и их отношение к раздражению, 1928, у Karger, Berlin; далее, G i l d i n g u. R o u s, Journ. f. exp. Med., 1929, Bd. 50, S. 471.

² Вопрос о том, является ли *питуитрин*, уже нормально выделяемый задней долей гипофиза и кровяное русло, гормоном, повышающим тоническое сужение капилляров, пока еще не решен. Ср. K r o g h c o m p. у K r o g h, Anatomie u. Physiol. der Kapillaren, Berlin 1929, у Springer'a, S. 152 etc.

³ S. L i l j e s t r a n d u. R. M a g n u s, Pflüg. Arch., 1922, Bd. 193; M c D o w a l l, Journ. of Physiol., 1930, vol. 70; A. B o r n s t e i n, Zeitschr. f. Kreislauff., 1931, 1/III; B o r n s t e i n u. B u d e l m a n n, Verh. d. D. Ges. f. Kreislauff., 1932, S. 166; A. F l e i s c h c o m p., Pflüg. Arch., 1932, Bd. 230, S. 814.

⁴ См. рефераты H. H. D a l e, F. V o l h a r d u. K. Z i p f, Verh. d. d. Pharm. Ges., 1932; R. H u n t, Amer. Journ. of Physiol., 1918, vol. 45, p. 197 а. 231.

⁵ H. H. D a l e u. P. P. L a i d l a w, Journ. of Physiol., 1919, vol. 52, p. 355.

⁶ K e l l a w a y u. C o w e l l, Journ. of Physiol., 1923, vol. 57, p. 82.

циях антигена с антителом, даже при различных анафилактических коллоидных реакциях (например после введения агар-агара), вероятно, следует объяснить появлением гистаминаподобных веществ в результате внутриклеточного взаимодействия между антигеном и антителом.¹

Ряд других органических и неорганических веществ также может вызывать раскрытие капилляров. Некоторые из них часто применяются в методике специальных кожных реакций для проверки капиллярного тонуса кожи и тем самым для установления способности всего организма реагировать на некоторые яды. Из таких веществ можно указать: атропин, хинин, ипекакуану, салицилаты, производные антипирина и барбитуровой кислоты ■ соли иода;² подобно им и морфин вызывает при внутрикожном или подкожном введении, а иногда и применении per os, покраснение кожи, зудящие эритемы, крапивницу, пузыри; эти кожные явления рассматриваются как аллергические реакции. Они наблюдаются и у морфинистов, но, повидимому, более длительное привыкание к морфину уменьшает чувствительность этой реакции организма на морфий.³ Алкоголь, эфир, хлороформ, хлоралгидрат, уретан, далее — нитриты, камфора, пилокарпин, колхицин, змеиный и пчелиный яды, виноградный сахар⁴ также расширяют капилляры. В противоположность этому питуитрин, повидимому, суживает их сильнее, чем все другие лекарственные средства; ■ этом сужении участвует, возможно, и адреналин.⁵

Наконец, капилляры суживаются⁶ от кокаина, новокаина, некоторых белков и кровяной сыворотки (вследствие появления ■ ней при более долгом хранении адреналиноподобного действующего вещества, так называемого позднего яда—Spätgift).⁷

Окраска кожи зависит от количества капилляров, их наполнения и скорости циркуляции ■ них крови, а температура кожи — от скорости циркуляции в артериолах. Скорость тока крови, достигающая в аорте многих сотен миллиметров в секунду, составляет в капиллярной области большого круга доли миллиметра в секунду, создавая этим самые благоприятные условия для возможно интимного обмена веществ с окружающими тканями. Замедление скорости тока в капиллярной области создает, таким образом, условия для максимального использования кислорода крови тканями, вызывая более сильную дезартериализацию крови и посинение кожи. Ускорение тока крови, наоборот, имеет следствием понижение использования кислорода крови и покраснение кожи. Уменьшение числа раскрытых капилляров вызывает побледнение кожи. Поэтому при холодной и бледной коже сужены артериолы и капилляры, при теплой и бледной — артериолы расширены, а капилляры сужены или умеренно расширены, при теплой и красной коже расширены артериолы и капилляры, при теплой

¹ Th. Lewis, см. выше.

² E. Hoke, Wien. kl. Woch., 1920, Nr. 41, u. Med. Kl., 1931, Nr. 18.

³ Philippson, Arch. f. Dermat., 1900, Bd. 51; A. F. Hecht, Zbl. f. d. exp. Med., 1923, Bd. 38, S. 123; Pilcher u. Sollmann, Arch. f. inn. Med., 1924, Bd. 33, S. 516.

⁴ H. Handovsky, Zeitschr. f. kl. Med., 1925, Bd. 102.

⁵ Fröhlich u. Zak, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1924, Bd. 42, S. 41: адреналин не влияет на капилляры плавающей лягушки и препарата лягушки по L ä w e n — T r e n d e l e n b u r g ' y .

⁶ Об уплотнении капилляров под влиянием солей кальция, см. стр. 320.

⁷ O'Connor, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 67, S. 195; H. Freund u. R. Gottlieb, ibid., 1922, Bd. 93, S. 92.

синей коже артериолы расширены, капилляры и венулы недостаточно сужены, чтобы препятствовать цианозу, а при холодной и синей коже имеет место сужение артериол и предельное расширение капилляров.¹

Шок и коллапс. В поддержании (нормального *) кровообращения важную роль играет не только *поперечное сечение* капилляров, но и проницаемость капиллярной стенки. Ввиду этого все яды, расширяющие капилляры и одновременно *повышающие их проницаемость*, вызывают, во-первых, перемещение крови из артерий и вен в капиллярную сеть («кровотечение в капилляры»), заставляя сердце работать впустую, и ведут, во-вторых, к значительному уменьшению объема циркулирующей крови, обусловленному потерей ею плазмы. Это зависит от того, что, при ослаблении сопротивляемости капиллярной стенки вследствие ее повреждения, капилляры становятся проницаемы и для коллоидов, что ведет к появлению местных отеков с переходом белковых коллоидов, т. е. плазмы, из кровяного русла в ткани, — образуются *транссудаты*.² Достаточно уже пропускания гипертонических солевых растворов через нормальные капилляры для того, чтобы их тяжело повредить и сделать проницаемыми для белка.³

В меньшей степени, обычно при местно ограниченных симптомах, это происходит и при указанных раздражениях кожи, которые, кроме местного расширения мельчайших сосудов и аксон-рефлекторного расслабления соответствующих артериол (местное покраснение), вызывают образование волдыря.¹

Сюда надо отнести многочисленные химические вещества, как кислоты, щелочи, соли металлов, формальдегид, морфий, атропин, а также белки и продукты их распада, которые вызывают, между прочим, у чувствительных лиц, подобно яду крапивы, сходные с крапивницей явления (*urticaria factitia*). Аналогично влияют капиллярные яды, одни из которых, по Heubner'у,⁴ поражают лишь стенки капилляров (дионин), другие — капилляры и нервы (гистамин), или капилляры и клетки тканей (мышьяк), или же капилляры, нервы и клетки тканей (горчичное масло, соли золота).

С фармакологической и практической точек зрения всего важнее те вещества, которые, вызывая внезапное раскрытие большого участка всей капиллярной области, могут вести к тяжелым расстройствам кровообращения, даже шоку или коллапсу. К таким веществам, прежде всего, относится *гистамин*, который вероятно отчасти вызывает аналогичные явления отравления при пептонном и анафилактическом шоке. Другие действующие подобным же образом вещества, может быть, участвуют в вызывании хирургического (травматического) шока.

¹ U. Ebbcke, Pflüg. Arch., 1917, Bd. 169, S. 1; Th. Lewis a. W. S. Love, Heart 1926, vol. 13, p. 27; Lewis a. Grant, ibid., 1924, vol. 11, p. 209; Th. Lewis, Die Blutgefäße der menschlichen Haut und sein Verhalten gegen Reize, Berlin 1928; E. B. Carrier, Amer. Journ. of Physiol., 1922, vol. 61, p. 528.

² H. H. Dale a. P. P. Laidlaw, Journ. of Physiol., 1919, vol. 52, p. 355; H. H. Dale a. A. N. Richards, ibid., 1918, vol. 52, p. 110.

³ Helmut Freund, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 95, S. 206; Fröhlich u. Zak, Zbl. f. exp. Med., 1924, Bd. 42, S. 41; E. Landis, Amer. Journ. of Physiol., 1927, vol. 81 a. 82; 1928, vol. 83.

⁴ W. Heubner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1907, Bd. 56, S. 370; ibid., 1925, Bd. 107, S. 129; Kl. Woch., 1922, Nr. 43 u. 44.

у человека ■ экспериментального шока у животных вследствие раз-
мозжения тканей.

Важнейшие расстройства кровообращения, наблюдаемые у собаки и кошки при гистаминном, пептонном и анафилактическом шоке, вызываются расслаблением артериол и застоем крови в широко открытых обширных периферических участках капиллярной сети, прежде всего области п. splanchnici и (кожно-*) мышечных сосудов,¹ а также в путях притока крови к сердцу, закрытых преградой в печени² или легких:³ например печень собаки сильно набухает, постепенно происходит застойное переполнение больших брюшных вен. Все эти процессы тормозят обратный венозный ток, большие вены перестают наполняться, минутный объем уменьшается, и кровяное давление падает как вследствие расслабления артериол, так и вследствие значительно пониженного минутного объема. К этому может присоединиться еще, вследствие повреждения стенки капилляров, значительное уменьшение объема крови, обусловленное усиленным пропотеванием плазмы из сосудов в ткани.⁴ Правильная работа сердечной мышцы сначала не нарушается, и лишь при очень больших дозах таких ядов происходит, повидимому, повреждение миокарда.⁵ Действие вызывающих шок ядов усиливается кровотечением, холодом, эфирным или хлороформным наркозом, уретаном, производными барбитуровой кислоты, но не закисью азота. У собаки, после внутривенного введения гистамина или пептона, наступают следующие симптомы шока: сильное и длительное падение кровяного давления немедленно после инъекции с уменьшением объема сердца (рис. 41); животное падает без сознания на землю, наблюдается извержение мочи и кала, рвота, а также охлаждение тела вследствие расслабления кожных сосудов (интенсивное покраснение кожи), и только постепенно, через 1—2 часа, наступает выздоровление.

Приводимые ниже цифровые данные, взятые из опытов,⁶ иллюстрируют характерные изменения периферического паралича сосудов, падение артериального давления в миллиметрах Hg (1), падение веноз-

¹ См. стр. 319, прим. 2.

² H. Mautner u. E. P. Pick, Münch. med. Woch., 1915, S. 1141; Bioch. Journ., 1922, Bd. 127, S. 72; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 97, S. 306. u. 1929, Bd. 142, S. 271; Bauer, Dale, Poulsson a. Richards, Journ. of Physiol., 1932, vol. 74, p. 343.

³ H. H. Dale a. P. P. Laidlaw, Journ. of Physiol., 1910, vol. 41, p. 318; H. Fühner a. E. H. Starling, Journ. of Physiol., 1913, vol. 47, p. 286; Mautner u. Pick, Münch. med. Woch., 1915, u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 142; A. Luisada, ibid., 1928, Bd. 132, S. 313; P. D. Lamson cотр., Journ. of Pharm., 1923, vol. 21, p. 401; A. Rühl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 142 u. 145; об отношениях в сосудах легких у кролика см. M. Cloetta u. E. Anderes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1914, Bd. 76; O. Eichler u. H. Mügge, ibid., 1931, Bd. 159, S. 633; также E. Sharpey-Schäfer a. A. D. Macdonald, Quarterly Journ. of exp. Physiol., 1926, vol. 16, p. 251.

⁴ H. H. Dale a. A. N. Richards, l. c., sowie H. H. Dale a. P. P. Laidlaw, l. c.

⁵ A. Rühl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 145, S. 255.

⁶ H. Eppinger, Kl. Woch., 1932, S. 619; cp. H. Eppinger u. A. Schürmeyer, ibid., 1928, S. 777.

ного давления в кубических сантиметрах H_2O (2), уменьшение минутного объема (3), уменьшение циркулирующего количества крови (4).

Опыт на собаке	Давление ■		Минутный объем (см ³)	Циркулирующая кровь (см ³)
	артериях (мм Hg)	венах (см ³ H_2O)		
	1	2	3	4
0,2 г пептона Witte — на 1 кг (внутривенно)				
1. До шока	175	12	1 070	725
Во время шока	70	3	380	318
2. До шока	185	11	1 806	971
Во время шока	90	2	460	270

При *травматическом экспериментальном шоке* у кошки после размождения мускулатуры конечностей, повидимому, также освобождаются гистаминоподобные вещества и подобным же образом вызывают расстройства кровообращения, потому что выключение поврежденной конечности при помощи перетяжки снимает падение кровяного давления.¹

Картина действия гистамина и причины смерти при шоке неодинаковы у различных животных. В то время как у собаки и кошки в картине отравления выступает на передний план паралич артериол и капилляров с повышением проницаемости последних, кролики гибнут от остановки правого и работы впустую левого сердца, при одновременном спазме венечных сосудов,² легочных артерий и бронхов,³ а морские свинки — от задушения вследствие спазма бронхиальной мускулатуры, сопровождающегося раздутием легких.⁴

Повидимому у человека внутривенное введение даже 10—20 мг гистамина в час или 0,2—0,05 мг гистамина в минуту не вызывает никаких глубоких расстройств кровообращения, кроме повышения частоты сердцебиений; ■ особенности характерно отсутствие падения кровяного давления. Причина лежит, вероятно, в том, что при этих дозах расширяется только малая часть капилляров, главным образом кожи и мозга, но не брюшной полости. Кроме того, может быть, в организме человека гистамин быстрее разрушается и, наконец, его действие лучше компенсируется благодаря антагонистическому вмешательству регулирующих приспособлений (регуляторы кровяного давления и освобождение адреналина).⁵

¹ Cannon, Med. Res. Counc. Reports of Spec. Invest. Comm. on Surg. Shock, London 1919.

² Gunn, Journ. of Pharm., 1926, vol. 29, p. 325.

³ Cp. O. Eichler u. H. M ü g g e, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 159, S. 633 u. 613.

⁴ У кроликов при гистаминовом шоке наступает, по W. Grunke и W. Heising'у (Zeitschr. f. exp. Med., 1931, Bd. 79), значительное уменьшение циркулирующего количества крови (приблизительно на 30—50%), в то время как при кол- лансе от дифтерийного токсина последнее уменьшено не больше чем на 15%.

⁵ S. Weiss, G. P. Robb a. L. B. Ellis, Arch. of int. Med., 1932, vol. 49, p. 360.

Таким образом пока еще неизвестно, развивается ли у человека травматический шок по типу вызываемого гистамином у кошки и собаки. До сих пор гистамин ни разу не был обнаружен ни в разможенных тканях, ни в крови пострадавших от шока больных. Возможно, однако, что при травматическом шоке образуются другие расслабляющие сосуды вещества, например типа аденозина и ацетилхолина, которые имеются в самых различных тканях в свободном виде или в виде молекулярных комплексных соединений. Аденозиноподобные продукты находили как при экспериментальном разможении тканей, так и при ожоге.¹

При *травматическом* или *послеоперационном* шоке человека дело не в первичном отказе от работы со стороны сердца, а в повреждении остального аппарата кровообращения, что влечет за собой уменьшение объема тока крови и минутного объема. Сначала длительные болевые раздражения, например при разможении тканей, хирургическом вмешательстве на брюшине и т. п., могут вызвать путем рефлекторного возбуждения сосудодвигательного центра повышение тонуса артериальных сосудов с увеличением периферического сопротивления,² подобно тому как взятие крови сопровождается сначала сужением артериол и уменьшением минутного объема.³ Такое рефлекторное возбуждение болевыми раздражениями или аффектами, вызывающими выбрасывание адреналина в кровь в качестве защитной реакции, ведут при более длительном травматическом шоке не к повышению кровяного давления, а к падению его.⁴ Это выражено особенно ясно тогда, когда обширные повреждения сосудистых стенок вызывают расслабление артериол, капилляров и вен с повышением проницаемости их стенок и выходом плазмы из крови, вследствие чего *истощенный сосудодвигательный и другие вегетативные центры*, а иногда и вся нервная система (*иррадиация автономных рефлексов*),⁵ реагирует *ненормально*, и симптомы коллапса уже не тормозятся, а усиливаются. Последствиями этого могут быть: падение тонуса поперечнополосатой мускулатуры, рвота, расстройства движения кишечника, слабость, обморок и т. д. Раньше всего наступает понижение тонуса *сосудодвигателей*, позже *паралич артериальных сосудосуживающих нервов*,⁶ и, подобно тому как это бывает при гистаминном шоке, происходит скопление крови в расширенной сосудистой области на периферии и работа вхолостую органов кровообращения. При послеоперационном шоке эти явления расстройства кровообращения могут быть еще усилены влиянием *анестезирующих и снотворных*, потому что некоторые из них уже сами по себе, например хлороформ и авертин, ведут к уменьшению количества циркулирующей крови так же,

¹ G. E m b d e n u. Z i m m e r m a n n, Zeitschr. f. physiol. Chem., 1927, Bd. 167, S. 137; K. Z i p f, Verh. d. D. pharm. Ges., 1932.

² W. B. C a n n o n, Traumatic Shock (Травматический шок), 1923, Appleton.

³ O. R i m l, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 139, S. 240.

⁴ C r i l e, A physical interpret. of Shock (Физическое толкование шока), London 1921, у Hodder'a и Stroughton'a.

⁵ B. K i s c h, Zeitschr. f. exp. Med., 1926, Bd. 50, S. 218; Bd. 52, S. 499; D a n i e l o p o l u, Die viscerographische Methode (Висцерографический метод), Berlin 1930; E b. K o c h, Kl. Woch., 1932, Bd. 225.

⁶ E r l a n g e r, G a s s e r a. G e s e l l, Amer. Journ. of Physiol., 1919, vol. 49, p. 90.

как к этому ведет и *охлаждение всего тела*. Ввиду этого хирурги для борьбы с явлениями шока уже в самом начале заботятся не только о достаточном успокоении боли, но и о длительном согревании тела больного.¹

При развивающемся во время шока перераспределении крови и изменении ее состава несомненно важное значение принадлежит и акапнии, вызываемой быстрым выведением CO_2 (hyperpnoë и tachypnoë), потому что углекислота является сильнейшим возбудителем центральных веномоторов и, следовательно, важным регулятором капиллярного и венного тонуса (*венопрессорный механизм H e n d e r s o n'a*).² Недостаточное снабжение кислородом и распад поврежденных тканей вызывают образование кислых продуктов обмена, которые уменьшают еще больше и без того уже пониженный вследствие потери CO_2 *щелочной резерв*, повышая этим опасность кислотного отравления. Таким образом понятно, что как доставка CO_2 (например вдыханием содержащей 5% CO_2 смеси ее с воздухом или кислородом), так и введение щелочей могут быть применены с успехом для оживления при шоке и наркозе.

Точно так же и шок или слабость кровообращения при *тяжелых ожогах* представляют собой аналогичные состояния, при которых потеря тонуса мельчайшими сосудами вызывает опасное перемещение крови, а значительная потеря плазмы кровью чрезвычайное ее сгущение. В этих случаях, повидимому, действие гистамина не является существенной причиной расстройства кровообращения.³

Различные *отравления металлами*, например давно известными капиллярными ядами — мышьяком и сурьмой или солями золота, — вызывают, подобно шоку, перемещение крови в парализованные мезентериальные и кишечные капилляры. При этом вызванные мышьяком и сурьмой изменения капиллярных стенок влекут за собой такую проницаемость их, при которой происходит сильнейшая трансудация содержащей белок жидкости в просвет кишки, что, в свою очередь, ведет к характерным для этих острых отравлений испражнениям в виде рисового отвара.

Своеобразный, богатый белком отек, главным образом в области головы и шеи, получается у кошек, кроликов и собак при оральном или подкожном введении парафенилендиамина.⁴ Тяжелые повреждения стенок артериол и капилляров

¹ См. H. S c h n e i d e r, Kl. Woch., 1932, S. 1129.

² J. H e n d e r s o n, Amer. Journ. of Physiol., 1910, vol. 27, p. 152; он приписывал CO_2 прямое, т. е. периферическое место воздействия, в то время как по H e y m a n s'y (Arch. int. de Pharm., 1930, vol. 39, p. 400; 1931, vol. 40, p. 292; Wien. kl. Woch., 1931, Nr. 22), G o l l o w i t z e r - M e i e r'y (Zeitschr. f. exp. Med., 1930, Bd. 69, S. 377) и F l e i s c h'y (Pflüg. Arch., 1930, Bd. 226, S. 393) они действуют рефлекторно через sinus caroticus или прямо на сосудодвигательный центр. Эти разногласия ничего не меняют в основном понимании значения описанного механизма.

³ Ср. B l a l o c k, Journ. Amer. med. Assoc., 1931, vol. 12; G. R i e h l jr., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 135, S. 369.

⁴ Литература у P. J. H a n z l i c k, Journ. of Ind. Hyg., 1923, vol. 4; O. S. G i b b s, Journ. of Pharm., 1923, vol. 20; T a i n t e r a. H a n z l i c k, ibid., 1924, vol. 24; T a i n t e r a. D e v e n t e r, Journ. Amer. Med. Assoc., 1930, vol. 94;

наблюдались и от разложившегося *неосальварсана*,¹ который, при внутривенном введении, вызывает не только тяжелые расстройства кровообращения вследствие сужения сосудов печени, легких и коронарных, но ведет и к отеку легких.

Заслуживает упоминания паралич капилляров при *отравлении вероналом*.² Он поражает не только брюшную область, но, повидимому, ведет иногда и к тяжелым, часто смертельным расстройствам питания в области среднего и промежуточного мозга³ (дегенеративно-атрофические состояния в *acqueductus Silvii* и в оливе); другие снотворные, как *люминал*⁴ и *нирванол*,⁵ также повреждают капилляры, как это показывают часто вызываемые ими тяжелые кожные экзантемы.

Кроме острого шока, вызываемого по большей части прямым периферическим действием яда или центрально-рефлекторными раздражениями при незатронутых центрах сосудистых нервов, наблюдаются и более медленно протекающие, по большей части обусловленные центральным воздействием, случаи *расстройства кровообращения*, которые могут быть вызваны наркотическими и снотворными ядами, например *хлороформом*, *хлоралгидратом*, *алкоголем*, производными *барбитуровой кислоты*, а также *кокаином* и *новокаином* в токсических дозах. При этих отравлениях, а также при *бактериальных инфекциях*, обусловленных *пневмококком*, *дифтерийными бациллами* или при *септических перитонитах*, сначала имеет место лишь ослабление и понижение возбудимости *медулярного сосудодвигательного центра* (*Romb erg*), в то время как сердце еще работает хорошо и дыхательный центр также достаточно возбудим. Подобное ослабление кровообращения, зависящее от центрального паралича артериол и капилляров, не следует потому рассматривать в этой первой стадии как «слабость сердца», потому что при таком центрально вызванном коллапсе вазомоторов человек может «истечь кровью» в свои периферические сосуды вследствие того, что к сердцу кровь возвращается в недостаточном количестве, и постепенно кровяное давление падает. Только в дальнейшей стадии центрального паралича сосудодвигателей поражается и центральный двигатель — сердце — и постепенно развивается его паралич. При некоторых заболеваниях, например при *дифтерии*, несомненно может уже рано проявиться начало постепенно развивающегося повреждения миокарда,⁶ электрокардиографически характеризуемого расстройствами проведения возбуждения и постепенно переходящего в полный паралич сердца. Равным образом при воздействии *хлороформа* может произойти, еще ранее паралича сосудодвигательного центра, отказ в работе со стороны аппарата, проводящего возбуждение, и миокарда, вследствие чего сердце останавливается при еще сохранившемся дыхании и явлениях мерцания желудочков.

¹ O. K r a y e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 146; 1930, Bd. 153.

² C. J a c o b j u. R o e m e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 66 S. 261 u. 296; W. J a c o b j, ibid., 1920, Bd. 86, S. 49.

³ H. H o f f u. K a u d e r s, Zeitschr. f. ges. Neur. u. Psych., 1926, Bd. 103, S. 176.

⁴ C p. I m p e n s, D. med. Woch., 1912, S. 945.

⁵ M a j e r u s, Therap. Monatsh., 1919, S. 141.

⁶ H. M a u t n e r, Wien. kl. Woch., 1932, Nr. 45, S. 1387.

Иначе действуют центрально парализующие яды — *хлоралгидрат*, *кокаин* и *новокаин* при здоровом сердце, которое, как правило, более стойко по отношению к этим ядам, чем важные для жизни центры продолговатого мозга. *Больное* же сердце, наоборот, может быть парализовано еще раньше наступления паралича дыхательного и сосудодвигательного центров.

Симптомы этого центрального коллапса вазомоторов связаны преимущественно с тем, что развивающийся паралич сосудов п. splanchnici сперва компенсируется рефлекторным сокращением некоторых других сосудистых областей. Так, сужение кожно-мышечных сосудов быстро приводит к характерной бледности еще раньше, чем общее кровяное давление значительно понизилось. Если же эта регуляция не может поддержать кровоснабжение сердца и нервной системы, то сперва происходит сильное падение общего кровяного давления, и плохое кровоснабжение проявляется со стороны нервной системы состоянием обморока и потерей сознания, а со стороны сердечной мышцы — нарушением ее деятельности.

Симптомы такого коллапса, вызванного параличом сосудов, должны во многих отношениях быть похожи на картину слабости сердца. Аортальное давление падает в обоих случаях, и пульс теряет напряжение, становится частым и малым. Частым — потому, что в обоих случаях угасает тонус п. vagi вследствие низкого кровяного давления; малым становится пульс при слабости сердца потому, что первично ослаблены сокращения сердца, а при параличе сосудов потому, что сердце работает при плохом наполнении. При явлениях собственно сердечной слабости отмечается недостаточная работоспособность сердца, при параличе сосудов — нехватает материала для его работы. Результат для общего кровообращения в обоих случаях один и тот же, и поэтому трудно различить слабость сердца и паралич сосудов.

Как дальнейшую форму слабости кровообращения следует, может быть, рассматривать то хроническое перемещение крови, которое наблюдается при некоторых хронических заболеваниях сердца (angina pectoris), легких (эмфизематики), почек (сморщенная почка), при кифосколиозах, гипертонии, инфекционных болезнях и т. п. и выражается в длительном уменьшении циркулирующего количества крови. Оно происходит оттого, что, повидимому, независимо от состояния работы сердца, большая часть крови скапливается в растянутых капиллярных областях различных кровяных депо, уже не выполняя своей функции переносчика кислорода. У таких больных наблюдается главным образом вследствие переполнения субкапиллярного сплетения кожи и замедленного течения в них, безотечный цианоз кожи. Другие капиллярные кровяные депо — в области корней воротной вены и печени, вен селезенки и легких — могут также захватывать кровь из общего потока. Это уменьшение циркулирующей крови (Minusdekompensation) может иметь большое значение с клинической точки зрения.¹ *Терапия* в этих случаях должна иметь целью опорож-

¹ H. Mies, Zeitschr. f. Kreislauff., 1931, Bd. 23, S. 460; E. Wollheim, Verh. Ges. inn. Med., Wiesbaden 1928, S. 390; D. med. Woch., 1930, S. 566;

нение переполненных застойной кровью кровяных депо, для того чтобы прекратить кислородное голодание тканей и увеличить пониженный минутный объем. При этом циркулирующее количество крови может быть увеличено средствами, которые усиливают тонус капилляров и опорожняют кровяные депо; с этой целью могут применяться углекислые ванны, увеличивающие минутный объем путем раскрытия кожных сосудов.

Наоборот, при чрезмерных мышечных напряжениях, сильной инфекционной лихорадке, аритмической тахикардии и т. п. можно доказать наличие непосильного для слабого сердца увеличения количества циркулирующей крови (Plusdekompensation). Терапевтическим воздействием, например при помощи строфантина или наперстянки, удастся, понизив частоту сокращений сердца, уменьшить минутный объем и, кроме того, задержав в печени часть циркулирующей крови, разгрузить кровообращение с помощью такого «бескровного кровопускания».¹

Терапия паралича сосудов и капилляров, шока и вазомоторного коллапса. Угрожающие изменения кровообращения вызываются главным образом параличом артериол и капилляров в обширных кровяных депо, а потому следует в первую очередь применять все фармакологические средства, способные прямым воздействием на сосуды или косвенным, через посредство центральных регуляторов кровообращения, восстановить сосудистый тонус, чтобы опорожнить кровяные депо.

На первое место надо поставить, благодаря *прямому периферическому действию*, адреналин с его более стойкими и действующими длительнее аналогами — *стрифноном*, *эфедрином*,² *эфетонином* и *симпатолом*, (синефрином — *Synephrin*), из которых три последних могут назначаться и *per os*. Хорошие результаты при параличе капилляров и артериол дает также *вазопрессин*,³ который прежде всего способен опорожнить кровяные депо и поднять на более длительное время упавшее кровяное давление. Особенно хорошие результаты при экспериментальном шоке получаются от введения даже малых доз смеси эфедрина и вазопрессина,⁴ потому что эфедрин тонизирует преимущественно артериолы, а экстракт питуитрина — капилляры, и кроме того эфедрин оказывает еще центральное аналептическое действие.⁵ Однако при этом нельзя забывать, что эфедрин, как и вазо-

A. Schürmeyer, Verh. Ges. inn. Med., Wiesbaden 1928, S. 390; K. Hitzenger u. F. Tuchfeld, Wien. Arch. f. inn. Med., 1929, Bd. 18, S. 171, u. Kl. Woch., 1929, S. 1208.

¹ См. стр. 425, прим. 1.

² K. K. Chen, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 26; R. Rössler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 153, S. 1.

³ P. L. Mummery u. W. L. Symes (Первые опыты с экстрактом питуитрина при экспериментальном шоке), Brit. med. Journ., 1908, vol. 37, p. 41; Klotz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 65, S. 348; Münch. med. Woch., 1911, Nr. 21.

⁴ K. H. Melville, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1932, vol. 44, p. 279.

⁵ B. B. Ragsky u. W. Bourne, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1931, vol. 43, p. 209.

прессин, в больших дозах может ослаблять работу сердца, а при следующем, повторенном через короткое время внутривенном введении, не оказать действия (тахифилаксия). Комбинация гипофизина с адренином также усиливает и делает еще более длительным действие последнего на кровяное давление.¹

Равным образом и *строфантин*,² благодаря своим сосудосуживающим свойствам, может периферически влиять на кровообращение. Однако, как показывают опыты, он уничтожает застой крови лишь благодаря влиянию на сердце, в то время как его *сосудистое* действие, наоборот, уменьшает слишком большое количество циркулирующей крови, вызывая задержку ее в кровяных депо (печень). Ввиду этого при сосудистом коллапсе, когда количество циркулирующей крови уменьшено, строфантин показан лишь при падении работы сердца.

В тех случаях, когда, как при травматическом шоке, сосудодвигательный центр остается возбудимым, а сердце — работоспособным, следует применять *рефлекторно или центрально действующие фармакологические средства для возбуждения сосудодвигательного и дыхательного центров* и для сужения расслабленных артериол и капилляров.

К *рефлекторно возбуждающим* и лечебно действующим при сосудистом коллапсе средствам надо отнести прежде всего сенсорные раздражения. Во всяком случае терапевтически применимы только слабые раздражения, так как очень сильные могут, наоборот, рефлекторно понизить кровяное давление, поддерживая этим состояние шока, тогда как более слабые сенсорные раздражения вызывают, благодаря наступающему при этом сужению сосудов области п. splanchnici, улучшение распределения крови.³ Сюда относятся действующие рефлекторно с *кожи* вазомоторные возбуждающие средства, как *горчичники, горчичные ванны, втирания, содержащие горчичное масло или кайеннский перец (Capsicum), Spiritus vini, tinctura Capsici, linimentum Capsici compositum (pain-expeller)* и др., так же, как часто применявшиеся раньше *кожный пластырь, emplastrum Capsici* (испанский перечный пластырь) или *emplastrum Cantharidum* (пластырь из испанских мушек).⁴ Раздражение *кожи холодом* (холодные обертывания, заворачивания, обливания) могут таким путем вызвать глубокое изменение внутреннего кровоснабжения, улучшить ток крови

¹ Rohmer, Münch. med. Woch., 1914, S. 1339.

² Наперстянка при отравлении дифтеритическим ядом, ср. Verh. d. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1909, S. 373; Rössler, D. Arch. f. kl. Med., 1899, Bd. 64, S. 715; Fr. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 60, S. 208; C. N. Myers, Journ. of Pharm., 1932, vol. 44, p. 191.

³ v. Basch, Ber. d. sächs. Akad. d. Wiss., 1875, Bd. 27, S. 373; Biedl u. Rainer, Pflüg. Arch., 1900, Bd. 79, S. 558; Wertheimer, Arch. de Physiol., 1893, n° 2, u. Roy a. Sherrington, Journ. of Physiol., 1890, vol. 11, p. 85.

⁴ Подобные раздражающие кожу вещества, кроме того, действуя рефлекторно с гедовских кожных зон на брюшные органы, оказывают благоприятное влияние на их функции, что было доказано повышением диуреза при применении диатермии, горчичного масла, мушек, перца (Capsicum) и других кожных раздражителей в области кожно-почечных гедовских зон (Eppinger с сопр., Kl. Woch., 1931, S. 633 и 2043; Ewig, D. med. Woch., 1931, Bd. 51; Brings u. Molitor, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 168, S. 668 u. 684).

через брюшные сосуды, включая почку и скелетные мышцы, и увеличить количество циркулирующей крови, повышая кровяное давление и работу сердца.¹

Из центрально действующих сосудодвигательных средств практически важными для лечения коллапса сосудов надо считать: *вдыхание углекислоты, стрихнин, камфору, гексетон, кардиазол, корамин, кофеин, эйфиллин* и, наконец, *алкоголь и эфир*. В действии всех этих средств, применяемых часто с очень хорошими результатами, большую роль играет и их возбуждающее влияние на остальные важные для жизни медуллярные центры, прежде всего на центр дыхания, а также и на вышерасположенные отделы большого мозга. Восстановление нарушенного распределения крови совершается при этом таким же образом, как при рефлекторно действующих средствах. Одни из рассматриваемых веществ, как *гексетон, кардиазол и корамин*, принадлежат к сильнейшим сосудодвигательным средствам, и их превосходит в этом отношении только *вдыхание углекислоты*, сильнейшего возбuditеля сосудодвигательных центров, а другие, как *кофеин, эйфиллин, камфора* и те же *кардиазол и корамин*, отличаются своим одновременным аналептическим действием на сердце. Окружный путь через медуллярные центры, с которыми связано воздействие этих аналептиков на расслабленные сосуды, часто ставит их при лечении сосудистого коллапса на второе место после периферически тонизирующих сосудистых средств адреналиновой группы и вазопрессина.

При шоке и сосудистом коллапсе невыгодное распределение крови вместе с потерей ею плазмы и уменьшением количества циркулирующей крови обуславливают в конце концов работу сердца вхолостую и плохое кровоснабжение нервной системы, что ведет к остановке кровообращения. Ввиду этого конечная цель терапевтического вмешательства — восстановление достаточного объема протекающей крови во всех областях кровообращения — может быть достигнута также и увеличением количества циркулирующей крови.

Известно,² что важнейшее кровяное депо — область воротной вены — отвечает увеличением содержащегося в ней объема крови на внутривенное вливание даже очень малого количества жидкости; наоборот, всякая значительная потеря крови ведет к уменьшению ее количества в области сосудов п. splanchnici, а происходящее при этом выжимание крови из этих капиллярных и венозных кровяных депо поддерживает на достаточной высоте обратный венозный ток к сердцу и минутный его объем.³ Всякое кровопускание, будь это травматическая потеря крови наружу или же истекание в расслабленные кро-

¹ J. Barcroft a. E. K. Marshall, Journ. of Physiol., 1923, vol. 58, p. 145; H. Rein, Ergebn. d. Physiol., 1931, Bd. 32, S. 28, указана литература; H. Rein u. R. Rössler, Zeitschr. f. Biol., 1929, Bd. 89, S. 237.

² A. Jarisch u. W. Ludwig, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 124, S. 102.

³ C. Wiggers, Circulation, 1923, p. 583; I. W. Meek a. J. A. Eysters, Amer. Journ. Physiol., 1920, vol. 56, p. 1; Barton-Opitz, Journ. Amer. Med. Assoc., 1922, p. 1377.

вяные депо, вызывает уменьшение минутного объема,¹ на которое организм отвечает увеличением периферического сопротивления. Ввиду этого всякое искусственное введение жидкости пригодно для того, чтобы поддержать эту необходимую реакцию и способствовать повышению минутного объема до необходимого уровня путем увеличения количества циркулирующей крови; в особенности в тех случаях, когда вследствие паралича вазомоторов система *p. splanchnici* переполнена, даже небольшое введение жидкости может вызвать улучшение пострадавшего кровообращения.²

Для наполнения сосудистой системы всего целесообразнее пользоваться *переливанием крови одного и того же вида и одной и той же группы*. С тех пор как *Landsteiner*'ом³ было установлено важное значение различных групп крови для устранения гемолиза и агглютинации, стали чрезвычайно редкими наблюдавшиеся прежде тяжелые, часто бурно протекавшие реакции, вызываемые переливанием крови (лихорадка, озноб, одышка, рвота, гемоглобинурия, желтуха, повреждение почек), если только было соблюдено предварительное условие переливания, требующее, чтобы кровь донора принадлежала к той же кровяной группе, как и кровь реципиента.

Переливание крови часто спасает жизнь не только в случаях шока или тяжелых кровотечений, но также и при отравлениях, инфекциях, септических перитонитах и может быть иногда очень полезным *профилактическим* средством при предстоящих операциях.⁴ Там, где нельзя сделать переливание крови, можно применить вливание солевых растворов, возможно близких по своему составу плазме крови; ввиду того, что эти солевые растворы легко диффундируют в ткани и тогда уже не служат своему назначению, — наполнять сосудистую систему, — можно применять *трудно диффундирующие* солевые смеси (нормозал)⁵ или *коллоидные растворы* (раствор гуммиарабика). Кроме физиологического (0,9%) раствора поваренной соли (*solutio Natrii chlorati physiologica*), пользуются для подкожного или внутривенного введения еще и другими изотоническими солевыми растворами, например щелочным, не допускающими стерилизации при высокой температуре рингеровским раствором (*solutio Ringeri*), который содержит на 1000 г воды, кроме хлористого натрия (0,8 г), еще хлористый кальций (0,04 г), хлористый калий (0,01 г), двууглекислый натрий (0,01 г), или же солевыми растворами, подобными сыворотке крови.⁶

¹ O. R i m l, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 139, S. 231 u. 240; G o l l - w i t z e r - M e i e r, Kl. Woch., 1931, S. 817.

² Ср. опыты P ä s s l e r'a на инфицированных животных. D. Arch. f. kl. Med., 1899, Bd. 64, S. 715.

³ K. L a n d s t e i n e r, Zbl. f. Bakteriол., 1900, Bd. 27, S. 357, u. Wien. kl. Woch., 1901, S. 1132; Handbuch d. exp. Ther., Serum- u. Chemotherapie, изданный A. Wolff-Eissner'ом, дополнит. том, 1932, стр. 32; там же указана и литература.

⁴ A. D z i a l o s z y n s k i, Ther. d. Gegenw., 1931, майский номер; O. H o s c h e, Wien. kl. Woch., 1932, S. 1581; см. также дискуссию там же, стр. 1597 (Z i k o w s k y, B a e r u. B r e i t n e r).

⁵ E. W. S t r a u b, Münch. med. Woch., 1921, Nr. 9; E. M e y e r, Kl. Woch., 1922, Nr. 1.

⁶ A. F l e i s c h, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 94; рецепт F l e i -

Наконец нужно упомянуть еще часто применявшиеся на войне растворы, содержащие слизь (6% раствор *Gummi arabici* в 0,95% растворе NaCl по *Bayliss—Kestner*¹) и имеющие такое же осмотическое давление, как и раствор коллоидов сыворотки крови. К применяющимся для вливаний солевым растворам целесообразно прибавлять повышающие тонус сосудов вещества, как адреналин, эфедрин и т. д. (например 1 мг адреналина на $\frac{1}{2}$ л физиологического раствора поваренной соли). Хорошие результаты получались в случаях коллапса и при вливании в кровь 150—200 см³ гипертонического раствора *виноградного сахара* (25%), который вызывает поступление жидкости из тканей в кровь и, кроме того, очень выгоден во всех случаях, когда обеднение гликогеном повреждает функцию органа, как, например, при токсических заболеваниях печени, при повреждении ее некоторыми ядами (как гриб волуй ядовитый, фосфор и т. д.) и наркотиками (хлороформ, авертин и др.).^{2*} Наконец, кроме внутривенного, внутримышечного и подкожного введения жидкости, заслуживают внимания еще и оральный и ректальный пути. Ректальное применение физиологического раствора особенно пригодно для того, чтобы заставить медленно всосаться большие количества жидкости. При больших потерях воды, например при холере, поносе со рвотой и т. п., вливание *гипертонических* растворов заслуживает особого внимания как средство, противодействующее высыханию тканей.³ Далее, важное значение для профилактики и лечения шока имеет *согревание тела*, потому что в состоянии шока периферическая регуляция тепла не функционирует вследствие измененного кровораспределения.⁴

Временное увеличение количества жидкости в сосудах дает особенно благоприятный эффект при *угрожающей смерти от потери крови*. *Goltz*⁵ был первым защитником того взгляда, что смерть после тяжелых кровопотерь наступает не потому, что еще сохранившийся остаток крови недостаточен для поддержания *тканевого дыхания*, а вследствие того, что он уже недостаточен для поддержания

с с h'a: 10,5 NaCl, 0,5 KCl, 0,3 CaCl₂, 0,1 MgCl₂, 5 см³ н.-H₃PO₄, 50 см³ H₂O; 50 см³ этого основного раствора на 1 л воды, после кипячения прибавить 5,0 см³ н.-Na₂CO₃ и O₂. Ср. также *H. Rhode* и *Y. Saito*, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, 1923, S. 503.

¹ *W. M. Bayliss*, *Proc. Soc. Roy. B.*, 1916, vol. 87, p. 380; *Journ. of Physiol.*, 1916, vol. 50, p. 23; *Journ. of Pharm.*, 1920, vol. 15, p. 29; эти растворы *gummi* оказались невозможным вводить для замены крови из-за наступающих иногда побочных явлений (тяжелые аллергические симптомы, высокая лихорадка); ср. *P. J. Hanzlik*, *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1924, p. 2001; *Hanzlik a. Karsner*, *Journ. of Pharm.*, 1924, vol. 23, p. 237.

^{2*} Исследования *Я. И. Периханянца*, поставленные на сосудах отравленных стрихнином или перезимовавших лягушек вида *Esculenta*, указывают на синергизм глюкозы с адреналином при восстановлении нормальных функций сердечно-сосудистой системы у истощенных или отравленных объектов (Тезисы XV Международного физиологического конгресса, Ленинград—Москва 1935). * *Gärtner*, *Wien. kl. Woch.*, 1893; ср. *Stejskal*, *Grundl. d. Osmotherapie* (Основы осмотерапии), 1922.

³ *H. Rein* и *R. Rössler*, *Zeitschr. f. Biol.*, 1929, Bd. 89, S. 237; *W. B. Cannon*, *Traumatic Shock*, New York, London 1923; *H. Schneider*, *Kl. Woch.*, 1932, S. 1129.

⁵ *Goltz*, *Virch. Arch.*, 1864, Bd. 29.

кровообращения. При наружных кровотечениях организм также стремится доставить кровь важным для жизни органам путем компенсаторного сужения области кожных сосудов, но если эта регуляция и приток тканевой жидкости недостаточны для того, чтобы подвести к сердцу нужное количество крови, то наступает, как вторичное явление, сердечная слабость,¹ совершенно так же, как при параличе сосудов.

Спазм сосудов и высокое давление. Спазм сосудов может захватить большую часть сосудов или же ограничиться определенными органами и сосудистыми областями. В зависимости от того места, из которого исходит сосудосуживающее возбуждение, получается общее или же местное сужение сосудов.

Общий спазм сосудов может быть вызван прямым или рефлекторным возбуждением всех вазомоторных центров, например при действии судорожных ядов — *стрихнина*, *пикротоксина*, а также накоплением CO_2 при задушении, или же этот спазм может быть вызван более или менее распространенным общим воздействием на периферические нервные аппараты или стенки сосудов, например при внутривенном введении *никотина*, *адреналина*, *вазопрессина*, *солей бария* и *свинца*; в особенности при хронических отравлениях никотином и свинцом развитие местных и общих спазмов сосудов имеет важное значение.

При патологических состояниях эндогенный спазм сосудов может возникать обоими путями. Так, *перегрузка* углекислотой при недостаточной артериализации крови ведет к чрезмерному возбуждению сосудодвигательных центров и, может быть, является главнейшей причиной повышения кровяного давления при венозных застоях. Повышение общего периферического тонуса сосудов может, как кажется, происходить вследствие избыточного поступления *адреналина* в кровь при расстройствах внутренней секреции надпочечников (например при опухолях мозгового вещества надпочечника).

До сих пор не изучен в достаточной мере химический механизм, вызывающий общее сокращение сосудов эндогенного происхождения и связанное с ним, как правило, высокое кровяное давление (по F. V o l h a r d 'y — «бледное высокое давление» в противоположность «красному» высокому давлению, соответствующему эссенциальной гипертонии). Соответствующие состояния гипертонии при почечных заболеваниях вообще, а также при почечных заболеваниях у беременных, равно как и в редких случаях опухолей мозгового вещества надпочечника, сопрягаются как высокой чувствительностью к внутривенному введению самых малых доз *адреналина*, не действующих на здоровый организм, так и той особенностью, что сыворотка этих больных усиливает действие *адреналина* в опытах на теплокровных. Однако *адреналин* или *вазопрессин* до сих пор не обнаружены с достоверностью в крови таких больных.

Нам кажется, что дело идет о каком-то веществе, выделяемом больной почкой и тормозящем обычно быстро происходящее разру-

¹ Очень основательные и широкие исследования на животных и людях об истечении крови, спасительном вливании крови или солевого раствора с прибавкой гумми или без него см. Reports 1—7 of med. Research. Committee, London 1919, Imper House W. C. 2. О том же у R. U e k i, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 104

шение адреналина в крови. Это подтверждается тем, что все воздействия на почки, улучшающие их кровоснабжение, как освещение рентгеном, диатермия, декапсуляция, анестезия п. *splanchnici*, будучи применены своевременно, улучшают не только антиспастическое страдание почек, но и остальные явления, связанные с давлением на мозг.¹

Как раньше уже много раз было показано, некоторые фармакологические средства, введенные в желудочки мозга, действуют совершенно иначе, чем при введении *per os*, парэнтерально или даже непосредственно в кровь.² Через *liquor cerebro-spinalis* вводимые вещества могут приходить в непосредственное соприкосновение с определенными участками мозга, в особенности с эпендимой мозговых желудочков, и таким образом с полной достоверностью можно устанавливать центральное действие соответствующих средств в отличие от их периферического воздействия. Интрацистернальная инъекция таких растворов позволяет также, независимо от наркоза, исследовать характер центрального действия таких веществ. Таким способом Heller и Kusunoki³ могли установить, что вазопрессин, вероятно независимо от воздействия на мозговые сосуды, может вызывать, как единственный гормон кровообращения, центральное повышение давления и не через кровь. Наоборот, сосудосуживающий центр совершенно нечувствителен⁴ к интрацистернально введенному адреналину. Кроме этих гормонов кровообращения, и ацетилхолин, при его введении в боковые желудочки мозга кошки, вызывает центральное возбуждение в *hypothalamus*. Введенный таким образом в минимальных дозах (0,1—0,5) ацетилхолин вызывает длящийся часами сон, расстройство дыхания, вплоть до его остановки, и неправильности работы сердца, подобные вызываемым при центральном

¹ F. Volhard, Доклад на заседании Немецкого фармакологического общества, Wiesbaden 1932. Зажатие артерии почки на 8—10 часов также вызывает повышение кровяного давления; перевязка же артерии и вены одновременно не повышает давления; Hartwich, цит. по Volhard'y. Далее, J. Pal, *Gefäßkrisen* (Сосудистые кризы), Leipzig 1905; здесь же более старая литература.

² Fr. K. Walter, *Die Blut-Liquorschranke* (Цереброспинальный барьер), G. Thieme, Leipzig 1929; J. Janossy, *D. Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1926, Bd. 92, S. 273, и 1930, Bd. 113, S. 278. О действии интрацистернально введенных снотворных у животных см. Fr. Borbely, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, Bd. 179, S. 438; у человека, там же: H. Urban, *Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, Bd. 178, S. 397: О влиянии гипертонических и кислых солевых растворов, препаратов гипофиза и иохимбина после внутрижелудочкового, интраспинального и внутривенного введения.

³ H. Heller u. G. Kusunoki, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, Bd. 173, S. 301; H. Heller'a. Fr. Urban, *Journ. of Physiol.*, 1935, vol. 85, p. 502; H. Heller, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, Bd. 173, S. 291; он же, *Kl. Woch.*, 1934, S. 241.

⁴ H. Heller, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, Bd. 173, S. 291; *Kl. Woch.*, 1934, S. 241. Относительно центрального падения кровяного давления после адреналина, вероятно вследствие прямого возбуждения центра п. *vagi*, ср. O. Schama n'a, *Medizin u. Chemie*, 1933, Bd. 1, S. 158. Прямое воздействие на рецепторы *sinus caroticus* омачиванием адреналином при неповрежденных п. *vagi* и выключенных нервах аорты и зажатых aa. *carotides communes* вызывает глубокое падение кровяного давления (F. Palma, *Zeitschr. f. Kreislauff.*, 1936, 28 Jg., S. 173).

сенсорном раздражении п. vagi, но не вызывает падения кровяного давления.¹ Атропин на это центральное действие не влияет.

Центральное действие эрготамина на сосуды мозга, а также его применение при мигрени — см. стр. 443.

Из средств, возбуждающих сосудодвигательный центр через кровь (внутривенное или парэнтеральное введение), нужно назвать основательно изученные в подробных новых исследованиях новейшие аналептические средства: кардиазол, корамин и гексетон, антагонистическое влияние которых на жизненно-важные центры при отравлении снотворными и при наркозе приобретает все большее практическое значение. Кардиазол,² который по имеющимся пока данным действует, в смысле пробуждения, всего сильнее, повидимому, вызывает во всех частях мозга также и усиление тока крови. Центральное возбуждающее действие кардиазола (пентаметилентетразола) может быть значительно усилено, по данным Issekutz'a и его сотрудников,³ введением метиловой группы в пара-положении (так, в пара-метилпентаметилентетразоле), но оно исчезает, если изменить пентаметиленовое кольцо; три- или тетраметилентетразол уже не обладают действием на мозг, но зато, например, триметилентетразол обладает возбуждающим действием на сердце. Центральное действие кардиазола соединено с периферическим действием эфедрина на сосуды в кардиазол-эфедрине.⁴ Сходно действует также икорал (Icoral), водный раствор хлоргидратов двух оснований, из которых одно синтетически приготовленное лобелиноподобное основание А (m-окси-

¹ В. В. Dickshitt, Journ. of Physiol., 1934, vol. 180, p. 409. Эти центральные нарушения сердечной деятельности могут быть устранены снотворными ряда барбитуровой кислоты; см. также W. J. Meck a. A. U. Seeverg, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1934, vol. 51, p. 286. О выделении ацетилхолина из узлов основания мозга, ствола мозга и спинномозговой жидкости после центрального и периферического рефлекторного раздражения; ср. Chang a. Gaddum, Journ. of Physiol., 1933, vol. 79, p. 255; W. Feldberg a. H. Schriever, Journ. of Physiol., 1936, vol. 86, p. 277; ср. Sir Henry Dale, Reizübertragung durch chem. Mittel in periph. Nervensystem (Передача раздражения в периферической нервной системе путем химических средств). Берлин—Вена 1935, стр. 51 и 1824. Обзор всей соответствующей литературы у J. H. Gaddum, Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe (Сосудорасширяющие вещества в тканях), Leipzig, G. Thieme, 1936.

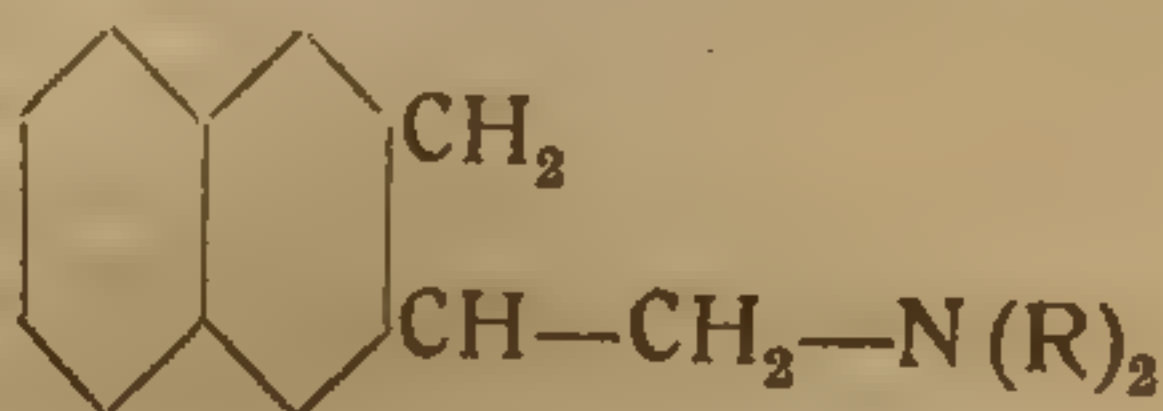
² Здесь можно указать, что эфедрин в минимальных количествах (2—3 мг на 1 кг) при интрацистернальном введении возбуждает дыхательный центр с той же силой, как и интрацистернально введенный лобелин (Japossy, Med. Klinik, 1925, Bd. 21, S. 1009), так что он может противодействовать центральному новоккаиновому параличу (R. M. Isenberger a. I. C. Rice, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1936, vol. 56, p. 307). Введенные внутривенно малые дозы KCl, которые, согласно Демалю, через hypothalamus могут прервать сон от CaCl₂, также вызывают путем возбуждения сосудодвигательного центра повышение кровяного давления (L. Stern et Choole, Comptes rendus Soc. Biol. et de Thér., 1935, vol. 50, p. 251).

³ Подробный обзор относящихся сюда фактов и литературы см. у F. Hildebrandt, Verh. d. d. pharm. Ges., 12. Tag, München, Okt. 1935, S. 89; ibid. H. Killians, S. 105; E. Flaum, Kl. Woch., 1935, S. 1543; R. Kolm u. M. Jakob, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1935, Bd. 179, S. 448.

⁴ B. v. Issekutz, M. Leinzinger u. E. Novak, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1935, Bd. 177, S. 398; S. 415. Z. Dirner, ibid., 1936, Bd. 180, S. 581.

N-этил-ди-этиламино-этиламинобензол), а второе — эфедриноподобное основание В (m-окси-нор-эфедрин). К центрально повышающим кровяное давление веществам, по H a n d o v s k y, ¹ нужно причислить и некоторые дериваты эфедрина, как, например, предложенный для расслабления спастически сокращенных бронхов изалон (Isalon) — n-метил-диэтиламиноэтил-эфедрин.

Центральное и периферическое действие на сосуды, подобно наблюдавшемуся H a n d o v s k y у замещенных эфедринов, наблюдается и у некоторых приготовленных F o u r n e a u с сотрудниками ² производных диоксана с общей формулой:



К этой группе принадлежит диэтиламинометил-2-диоксан (F 883) ³ и пиперидинометил-2-бензо-диоксан (F 933). ⁴ Они вызывают у нормальных, не наркотизированных, собак состояние психического и двигательного возбуждения центральной нервной системы, особенно симпатических центров, с расширением зрачков, экзофтальмусом, повышением артериального кровяного давления и ускорением биений сердца. Замечательно, что это повышение кровяного давления имеет место и после таких доз, которые, подобно некоторым основаниям спорыньи или иохимбину, вызывают извращение адреналинового эффекта на кровяное давление. Таким образом, несмотря на выключение симпатических адренотропных сосудистых аппаратов, вызываемое центрально и рефлекторно повышение кровяного давления сохраняется без изменения.

Оба вещества в состоянии действовать анальгетически и углублять как сон, так и наркоз, ⁵ влиять антагонистически на адреналиновую гипергликемию и тормозить водяной диурез. ⁶

Наряду с этими веществами, фармакологически влияющими на центры кровяного давления, есть ряд экспериментальных способов воздействия на разные

¹ H. Handovsky, Arch. int. de Pharm. et de Thér., 1935, vol. 54, p. 301; Münch. med. Woch., 1934, S. 326.

² E. Fourneau, P. Maderni et J. de Labrange, Journ. pharm. chim., vol. 18.

³ E. Fourneau et D. Bovet, Arch. int. de Pharm. et de Thér., 1933, vol. 46, p. 178; G. de Vleeschhouwer, ibid., 1935, vol. 50, p. 251; H. Handovsky, Comptes rendus Soc. Biol., 1935, vol. 118, p. 1245; J. Savadjian, Comptes rendus Soc. Biol., 1933, vol. 114, p. 868; contr. à l'étude des médicaments antithermiques, Paris 1935, Hermann & Cie.

⁴ Z. M. Bacq & H. Frédéricq, Comptes rendus Soc. Biol., 1934, vol. 117, p. 806; 1935, vol. 118, p. 1611 и 1615; Bacq et D. Bovet, ibid., 1935, vol. 118, p. 812.

⁵ J. Savadjian, Comptes rendus Soc. Biol., 1935, vol. 118, p. 936; Comptes rendus Acad. Sci., 1934, vol. 199, p. 884.

⁶ E. Zunz et F. Jourdan, Comptes rendus Soc. Biol., 1934, vol. 116, p. 638; Arch. int. de Pharm. et Thér., 1935, vol. 49, p. 470.

места мозга или других органов. Эти воздействия, ■ зависимости или независимо от функции регуляторов кровяного давления, — прямым или непрямым раздражением центров кровяного давления — вызывают повышение, а иногда и понижение кровяного давления. Здесь нужно назвать в первую очередь опыты с электрическим раздражением *hypothalami* — вблизи центра Kreidl—Karplus, на дне III желудочка. Такие раздражения могут привести как к повышению кровяного давления и усилению дыхания, так — на соседних местах — и к торможению кровяного давления и дыхания.¹ Поэтому очень возможно, что названные прессорно действующие средства, как вазопрессин, при центральном введении и при физиологических условиях имеют место приложения на этих *гипоталамических регулирующих центрах*. Повышающие кровяное давление базофильные аденомы гипофиза Cushing'a также, повидимому, указывают на наличие гипоталамического центра кровяного давления.²

Другие способы повышения кровяного давления основаны на искусственном повышении внутричерепного давления путем полного прекращения оттока ликвора (Dixon и Heller),³ так что собирающийся ликвор вызывает длительный подъем внутричерепного, а затем аортального давления. Неизвестно, каким путем достигается это центрогенное повышение кровяного давления, которое может держаться месяцами; оно образуется и независимо от *sinus carotidis* и лучше всего вызывается интрацистернальным введением суспензионных коллоидов, как каолин, тушь, торотраст (коллоидная двуокись тория). Наконец удается вызвать длительное повышение кровяного давления воздействием на почки, которым при патологических условиях часто приписывалось происхождение опасного высокого давления у человека. Сюда относится постепенное уменьшение притока крови путем частичного искусственного сужения почечных артерий с помощью металлического винта⁴ или полная перевязка ветвей *a. renalis*. Кроме того, к повышению давления ведет и облучение

¹ W. R. Hess, Verh. d. deutsch. Ges. f. Kreislaufforsch., 8. Tag Wiesbaden 1935, S. 9; M. de Jaegheret A. v. Bogaert, Comptes rendus Soc. Biol., 1935, vol. 118, p. 544; A. v. Bogaert, ibid., 1935, vol. 119, p. 1240; ср. также соответствующие процессы возбуждения центров кровяного давления в мозговом стволе от химических раздражений, например изменения концентрации H-ионов или CO₂, или недостатка O₂ у W. Raab, Wien. kl. Woch., 1932, Nr. 37 u. 38; там же и более старая литература и в Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., Bd. 46, S. 452; Kl. Gollwitzer—Meier, Pflüg. Arch., 1934, Bd. 234, S. 342; D. Corrier et C. Heymans, Le centre respiratoire, Paris, Hermann & Cie. édit., 1935.

² S. J. Weinberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1935, Bd. 178, S. 397.

³ W. E. Dixon и H. Heller, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 177, S. 265; H. Hammerl и H. Heller, ibid., 1933, Bd. 184, S. 283; ср. также повышение высокого давления у крыс таким же способом Griffith jr., Jeffersa. Lindauer, Amer. Journ. of Physiol., 1933, vol. 133, p. 285.

⁴ Goldblatt H., J. Lynch, R. F. Hanzal u. W. H. Summer-ville, Journ. exp. Med., 1934, vol. 59, p. 347; Page, J. H., Amer. Journ. of Physiol., 1935, vol. 112, p. 166; Journ. of clin. Invest., 1935, vol. 14, p. 26—443; там же литература; далее, он же, стр. 22. Сообщение об удачном понижении кровяного давления у одной молодой больной с давлением в 200/400 мм Hg: перерезка передних корешков с VI грудного по II поясничный; см. далее Brank & Samet, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1935, Bd. 177, S. 662; L. Elaut, Comptes rendus Soc. Biol., 1935, vol. 119, p. 918.

почек лучами Рентгена¹ или искусственное уменьшение почек путем экстирпации части органа.²

Повидимому, повышенное таким образом у различных подопытных животных кровяное давление каким-то образом связано с выделением из больных почек каких-то веществ в кровь, но, несмотря на многочисленные попытки, до сих пор не удалось получить достоверных сведений о наличии в крови или моче прессорных или депрессорных веществ, которые могли бы быть причиной длительного повышения кровяного давления, могущего быть вызванным экспериментально путем повреждения почек. Вряд ли сколько-нибудь существенное значение при повышении давления имеет тирамин, который Heinsen и Wolf⁴ находили в крови в очень малых количествах в случаях «бледного» и «фиксированного» («blassen» и «fixierten») высокого давления и считали одним из прессорных веществ для этих больных. И односторонняя или двусторонняя денервация почек, которая иногда клинически дает хорошие результаты, при нефрогенном повышении кровяного давления, повидимому, не всегда понижает высокое артериальное давление.⁵

К веществам, повышающим кровяное давление, относится и холестерин, который при кормлении им кроликов может вызывать также и артериосклеротические изменения сосудов. Эти болезненные изменения, вызываемые обогащением холестерином, могут быть устранены одновременной дачей кроликам щитовидных желез, иодидов или содержащих иод жирных кислот.⁶

Вазомоторные центры подчинены также и разнообразным рефлекторным воздействиям, вследствие чего на них могут оказывать влияние отдаленные органы.

Самое большое значение для рефлекторной регуляции тонуса артериальных и венозных разветвлений сосудов имеют, как уже

¹ R. E. Marck u. H. Geisendörfer, Zeitschr. f. ges. exp. Med., 1930, Bd. 74, S. 350; Rytand u. W. Dock, Arch. int. Med., 1935, Bd. 56, S. 511; Hantschmann L., Zeitschr. f. d. exp. Med., 1936, Bd. 96, S. 442.

² E. P. Pick, Wien. kl. Woch., 1935, № 20, и Sitzber. d. Akad. d. Wissenschaft., 1935, Bd. 21, S. 111; J. H. Page, Journ. exp. Med., 1935, Bd. 61, 67.

³ Aitken, R. S. a. C. Wilson, O. J. J. Med., 1935, vol. 4, p. 179; цит. no Rona; H. Bohn, Z. f. klin. Med., 1931, Bd. 119, S. 100, u. Verh. d. D. Ges. f. Kreislaufforsch., 1933, Bd. 6, S. 218; cp. H. Robberts, Kl. Woch., 1936, S. 349, u. Hantschmann, L., Zeitschr. f. exp. Med., 1935, Bd. 96, S. 442.

⁴ Heinsen H. A. u. J. Wolf, Zeitschr. f. kl. Med., 1935, Bd. 128, S. 213; cp. Pick, Wien. kl. Woch. № 20 u. Sitz.-Ber. d. Akad. d. Wissensch. u. 21/III 1935. u. H. Robberts kl. Woch., 1936, S. 349.

⁵ См. прим. 1 на стр. 40.

⁶ Turner J. B. a. G. B. Khayat, Journ. of exp. Med., 1933, vol. 58, p. 127; Friedland J. B., Zeitschr. f. ges. exp. Med., 1933, Bd. 87, S. 683; Page J. H. & W. G. Bernhard, Arch. of Path., 1935, vol. 19, p. 530. О соотношении между обменом жира — холестерина, высоким кровяным давлением, базофильным гиперпитуитаризмом («pituitary basophilism», Cushing), надпочечниками см. E. J. Kraus, Kl. Woch., 1934, S. 487; H. Kalk u. F. Büschner: О кризисах кровяного давления при опухолях мозгового вещества надпочечников, Kl. Woch., 1934, S. 613 u. 617. О сосудорасширяющем действии органических высокопроцентных соединений иола, как абродил (Abrodil), уроселектан (Uroselectan), тенебрил (Tenebryl), при интраартериальном их введении см. H. Kraus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1935, Bd. 175, S. 537.

ранее указывалось, регуляторы кровяного давления. Частичное или полное выключение их ведет поэтому к важным изменениям кровяного давления, объема циркулирующей крови и минутного объема. Так, например, уже понижение давления в области рецепторов *sinus caroticus* вызывает повышение тонуса артериальных и венозных сосудов, повышение давления в *v. portae*, уменьшение объема селезенки и кишечника, увеличение объема печени и кожно-мышечной области. Одновременно наступает понижение давления в правом предсердии и уменьшение минутного объема сердца.¹ Если у кролика или собаки удалить все четыре прессорецепторных нерва, то развивается длительное повышение давления до 150—180 мм (у кролика) или 200—250 мм Hg (у собаки). В то время как собака переносит столь высокое давление лишь в том случае, если после оперативного выключения этих нервов применяют обильные кровопускания, кролики могут месяцами переносить длительное выключение всех регуляторов кровяного давления, но у них наблюдается, как следствие этого, в первой стадии нередко сильно выраженные, диагностируемые рентгенологически, дилатация и гипертрофия сердечной мышцы, иногда с многочисленными мозолистыми утолщениями в левом желудочке, часто со склеротическими изменениями в *media* и *intima* растянутой аорты, тахикардия, базедовские симптомы и пр. Однако позднее, после двадцатого дня, объем сердца уменьшается, и количество циркулирующей крови понижается часто на 25—30% первоначальной величины.² У человека также, хотя это и не доказано с достоверностью, пониженная чувствительность регулирующих кровяное давление сосудистых зон может быть причиной длительного высокого давления. Ввиду того что рецепторные участки аорты и *carotis* являются как раз излюбленными местами артериосклеротических очагов в *intima*, представляется понятным,³ что они становятся при этом уже нечувствительными к колебаниям кровяного давления. Подобно тому как экспериментально вызванное (у животных *), точно так же и патологически возникшее высокое давление у человека влечет за собой спустя более долгое время понижение кровообращения и уменьшение минутного объема.⁴

Несомненно, однако, что указанный выше метод получения в эксперименте длительного подъема кровяного давления является только одной из многих возможностей. Другой способ получения того же результата состоит в том, что усилением барьера между кровью и цереброспинальной жидкостью у собаки вызывают застой cerebro-

¹ C. Heymans, J. J. Bouckaert et L. Dautrebande, Arch. int. de Pharmacodyn., 1931, vol. 40, 292.

² H. Mies, Zeitschr. f. Kreislaufforsch., 1930, Bd. 22, S. 541.

³ Hering. Die Carotissinusreflexe, Th. Steinkopf, 1931.

⁴ A. Lauter Zeitschr. f. Kreislaufforsch., 1930, Bd. 22, S. 544; Liljestrand u. Steinström, Acta med. Scand., 1925, Bd. 63, S. 199 (полный обзор); Ch. Kroetz, Allg. Physiologie d. autonomen nervösen Korrelationen, Bethes Handb., Bd. 16, II. Teil, S. 1729. Общая физиология автономных нервных сообщений.

спинальной жидкости и тем самым длительное повышение внутричерепного давления с его последствиями. Обусловленная этим анемия мозга вызывает рефлекторно, через сосудодвигательный центр, компенсаторную реакцию (Notreaktion), т. е. питательный рефлекс (Nutritionsreflex), который состоит в постоянном сужении многочисленных сосудистых областей и, в конце концов, ведет к высокому артериальному давлению.¹

Со времени открытия и выяснения значения аортальных и синусокаротидных рецепторов для кровообращения стали искать и в других местах сосудистой системы местные нервные регуляторы кровяного тока и кровяного давления для определенных органов и систем органов. Так, D. Schneider² показал на задних конечностях собаки с помощью термического измерения скорости кровяного тока по Rein'у, что достигающее приблизительно 26% увеличение протекания крови через а. femoralis при зажатии артерии другой стороны происходит не пассивно, а как это принимали уже Latschenberger и Deahna³ и Delezenne,⁴ вызывается нервно-рефлекторным механизмом, путь которого идет через смешанные нервы той же, не закрытой для кровообращения, конечности. Рецепторы для этого рефлекторного процесса, нужно предполагать, находятся в сосудистой стенке зажатой артерии, ближе к сердцу от места зажатия. Практически так же важен тот факт, что одностороннее вмешательство на сосудистой системе, например при периаортальной или люмбальной симпатэктомии, часто оказывают влияние и на сосудистую систему противоположной конечности.⁵

Кроме этого рефлекторного управления, конечно, сохраняется и идущая через sinus caroticus реакция разгрузки.⁶ Уже самые малые количества различных фармакологических средств, действующих на химически чувствительные рецепторы sinus caroticus, как, например сульфида натрия, цианистого калия, сульфата лобелина, никотина или ацетилхолина, мгновенно рефлекторным путем уменьшают протекание через а. femoralis; после денервации sinus caroticus этот рефлекс выпадает.⁷ Относительно расширения, вызываемого расширяющими

¹ W. E. Dixon u. H. Heller, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 166, S. 265; cp. B. Naunyn u. J. Schreiber, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1881, Bd. 14, S. 1; Dixon u. Halliburton, Journ. of Physiol., 1914, Bd. 48, S. 317.

² D. Schneider, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 176, S. 111.

³ Latschenberger u. Deahna, Pflüg. Arch., 1876, Bd. 12, S. 15.

⁴ Delezenne, Comptes rendus Soc. Biol., 1897, vol. 25, p. 700.

⁵ Rieder, Bruns Beitr., 1933, Bd. 157, S. 193; Waele u. v. d. Vehlle, Arch. int. Physiol., 1933, vol. 36.

⁶ Schneider, D. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 176, S. 111; C. Heymans, J. J. Bouckhaert, P. Regniers, Le sinus caroticus, Paris, G. Doin et Co., p. 135; cp. Burn, Journ. of Physiol., 1932, vol. 75, p. 144; Bacq, Broughet, Heymanns, Comptes rendus Soc. Biol., 1933, vol. 122; Rosenblueth u. B. Cannon, Amer. Journ. of Physiol., 1933, vol. 105, p. 373; 1934, vol. 108, p. 599.

⁷ Heymans, J. J. Bouckhaert et H. Handovsky, Comptes rendus Soc. Biol., 1935, vol. 119, p. 542.

веществами, как ацетилхолин, гистамин, при раздражении симпатических окончаний¹ или при мышечной работе² (см. Обмен мышц, стр. 144 т. II), образование которых в свою очередь вызывается нервным путем, С. Нейманс и J. J. Букхаерт³ дали доказательство того, что на *сосуды мозга* нельзя рефлекторно воздействовать через *sinus caroticus* и что они только пассивно отражают соотношения кровообращения в сосудистых областях остального тела. Так, при наполнении областей периферического кровообращения, например при повышении давления в области *sinus caroticus* и расслаблении периферических сосудистых областей, наполнение и давление в мозговых сосудах уменьшается, в то время как разгрузка *sinus caroticus* повышает мозговое кровообращение при уменьшении количества крови на периферии тела. Рейн⁴ считает, что и независимо от системы *sinus caroticus* наступает рефлекторное открытие коллатерального кровообращения *a. carotis communis* противоположной стороны и увеличение кровоснабжения на 80—100% в том случае, если одна *a. carotis communis* закрыта. Результаты определения количества, протекающего через мозговые сосуды собаки крови после введения различных фармакологических средств, измеренные термическими часами Рейна⁵ тесно совпадают с полученными более старыми методами.⁶

Наконец нужно указать на механизм, регулирующий кровоснабжение мозга, связанный с щитовидной железой и обнаруженный Рейном, Либенмейстером и D. Schneiderом,⁶ а также S. Dietrichом и H. Schwegком. При раздражении синусных нервов (или при охлаждении) наступает чрезвычайно сильное протекание крови через сосуды щитовидной железы, так что может наступить отвлечение крови из области сосудов *carotis* и мозга в сосуды щитовидной железы.⁷

Следующим важным сосудистым рефлексом, повидимому, является описанный B. Brunelli⁸ и H. Schwegком⁹ рефлекс разгрузки легких. При повышении давления в легочной артерии рефлекторно через легочные нервы наступает падение кровяного давления и замедление пульса. При этом ток крови через сосуды мышц и сосуды области *p. splanchnici* увеличивается вследствие их расширения, депо

¹ E. Bübling a. J. H. Burn, Journ. of Physiol., 1935, vol. 83, p. 483; ср. Kl. Gollwitzer-Meier u. M. L. Otte, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, Bd. 171, S. 1.

² Anrep, Journ. of Physiol., 1931.

³ J. J. Bouckhaert u. C. Heymans, Journ. of Physiol., 1935, vol. 84, p. 367.

⁴ Rein H., Zeitschr. f. Biol., 1930, Bd. 89, S. 507.

⁵ M. u. D. Schneider, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 175, 606, 640; 1934, Bd. 176, S. 393.

⁶ Rein. Liebenmeister u. D. Schneider, Kl. Woch., 1932, Nr. 11, S. 1636.

⁷ Noyons A. K. M., La régulation du débit circulatoire du cerveau, Comptes rendus Soc. Biol., 1935, vol. 119, p. 1497; ibid. литература и критический обзор.

⁸ Brunelli B., Fisiol. e med., 1933, vol. 4, p. 781 e 782.

⁹ H. Schwegk, Pflüg. Arch., 1935, Bd. 236, S. 206.

крови в селезенке наполняется, ток крови через кожу уменьшается. Таким путем, при излишнем повышении давления в легочных сосудах, наступает отвлечение крови на периферию, в то время как падение давления в сосудах легких повышает общее кровяное давление. Падение кровяного давления при эмболии легких, согласно S c h w i e g k 'у, нужно рассматривать в качестве рефлекса разгрузки легких. Если, однако, этот рефлекс чрезмерен, то он может привести к тяжелому коллапсу и смерти. Описанный рефлекс может иметь важное значение при угрожающей отеке легких, а также при наступлении *asthma cardiale*. Поле рецепторов, вероятно, являются чувствительные нервные концевые тельца в легочных артериях.¹

Наконец нужно упомянуть, что, по С. Н e n z e, охлаждение обоих пп. vagi на шее (у кроликов и кошек) и устранение этим путем проведения нервного раздражения вызывает дальнейшее значительное повышение кровяного давления и после выключения нервов sinus caroticus и аорты. Это повышение не зависит от рефлекса разгрузки легких и исходит от прессорных рецепторов, происходящих от самого сердца.

В связи с этим здесь надо указать на заслуживающие упоминания попытки вызвать экспериментально, при помощи различных веществ, артериосклероз у животных, главным образом у кроликов, во-первых, длительным введением адреналина или вызывающими выделение его средствами, как никотин, в результате чего получается главным образом увеличение свободного холестерина во всех органах; во-вторых — хроническим кормлением холестерином и, наконец, большими дозами активированного, подвергнутого действию ультрафиолетовых лучей эргостерина (витамин D). Эти воздействия вызывают у самых различных видов животных и у человека развитие известковых и некротических очагов в media, гиалиновое перерождение и разрыхление сосудистой стенки наряду с отложением извести и другими явлениями дегенерации. Заслуживает особенного внимания тот факт, что повышение количества холестерина в крови, ведущее к обызвествлению артерий, почти как правило, связано с повышением кровяного давления.³

Ввиду того, что в поддержании нормального давления несомненно участвует заложенный в продолговатом мозгу сосудорасширяющий центр, является понятным, что при патологических процессах в этой области, каковы кровотечения, размягчения subst. reticul. grisea, нарушается регуляция кровяного давления и появляются симптомы подъема его.

¹ A. M. Michelluzzi, Fisiol. e med., 1933, vol. 4, p. 665 e & Archives ital. de Biologia, 1934, vol. 91, p. 101; M. Takino, Acta Scholae med. Kirto, 1933, vol. 15, p. 321.

² C. Henze, Arch. intern. de Pharm. et Thér., 1936, vol. 53, p. 44; ср. McDowall, Journ. of Physiol., 1935, vol. 83, p. 37. О повышающем кровяное давление, исходящем из сердца рефлексе у кошки, а также о центростремительных вазопрессорных и сердцеускорительных нервных волокнах, проходящих у собаки в шейной части п. vagi — C. Heymans, J. J. Bouckhaert, J. Jongbloed, Comptes rendus Soc. Biol., 1935, vol. 119, p. 320.

³ W. O. Heubner, Münch. med. Woch., 1929, Nr. 15, и Beitr. z. path. Anat., 1930, Bd. 84, S. 559; H. Wenzel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 137, Ausg., 3/4 u. Bd. 145, S. 366; ср. Kreitmair u. Hintzelmann, Bd. 137, Ausg. 3/4 u. R. Mancke, 1929, Bd. 141, S. 228 u. 280; ср. Schmidtman, Verh. d. D. path. Ges., 1925; Verh. d. D. Ges. f. inn. Med., 1928; ср. Kl. Woch., 1928, Nr. 23, S. 1106.

⁴ Ср. Volhard u. Pal, M. Nordmann u. O. Müller, Kl. Woch., 1932, S. 1371.

Повышение общего сосудистого тонуса имеет следствием изменения в распределении крови, потому что не все сосудистые области суживаются в одинаковой степени. При этом снижение наиболее сильно выражено в области *p. splanchnici*.

Для регуляции давления служат в первую очередь кожно-мышечные сосуды и сосуды печени. Другие сосудистые области, например мозга и легких, приспособляются более пассивно к перемещению крови к ним из внепеченочных брюшных органов. Поэтому *переполнение мозга кровью* может быть следствием недостаточной компенсации, сокращения сосудов области (путем расширения сосудов других областей *) *p. splanchnici*.

Легкая степень таких расстройств может быть является причиной бессоницы некоторых людей, живущих на больших высотах, потому что горный климат вызывает повышение общего сосудистого тонуса. Расстройства компенсации кровообращения особенно часто встречаются при артериосклерозе.

E. v. R o m b e r g'у и O. M ü l l e r'у удалось показать, что сосуды конечностей, по мере развивающихся артериосклеротических изменений в них, все медленнее рефлекторно реагируют на раздражения холодом или теплом. Поэтому у артериосклеротиков сосудистые спазмы прекращаются не так легко, как в норме. Подобные изменения сосудов могут быть более опасными для мозговых сосудов со слабо развитой *tunica muscularis*, особенно легко подвергающихся пассивному растяжению, чем для других сосудов, являясь иногда причиной кровоизлияния в мозг. Высокая степень сужения сосудов области *p. splanchnici*, например при стрихнинном отравлении или задушении, вторично действует на сердце. Если кровь не находит себе достаточного вместилища в других сосудистых областях, то давление в аорте повышается и кровь застаивается в сердце и в легочном кругу. По этой причине распространенный сосудистый спазм ведет к падению пульсового объема левого сердца, т. е. к относительной или абсолютной сердечной недостаточности. В этом случае средства, расширяющие сосуды, в состоянии косвенно улучшить сердечную деятельность.¹

Лечение общего повышения давления и местных спазмов сосудов. Для борьбы с общим повышением кровяного давления с помощью лекарственных средств применяются по большей части те фармакологические вещества, которые или *успокаивают сосудосуживающий центр*, или *возбуждают сосудорасширители*, или же вызывают *расслабление* артериальных и капиллярных *сосудистых стенок*, действуя непосредственно на них. К первой группе надо отнести различные *центрально действующие успокоительные средства*, которые, между прочим, тормозят психическое возбуждение, часто являющееся причиной повышения давления. Сюда относятся бром и *препараты вальерианы, адалин*, а прежде всего те средства, которые одновременно оказывают центрально или периферически *сосудорасширяющее действие*, каковы *хлоралгидрат* и препараты *барбитуровой кислоты* — *люминал, веронал, сомнифен* и др. К средствам, *возбуждающим вазодилататоры* как *центрально, так и периферически*, а потому вообще действующим против сосудистых спазмов, надо отнести вещества

¹ Ср. E. v. R o m b e r g, *Über Störungen der Arteriefunktion* (О расстройствах функции артерий), Nothnagel-Vorlesung (Нотнагелевская лекция), Med. Klinik, 1930, Nr. 36.

группы нитритов. Летучий амилнитрит применяется для быстрого действия, нитроглицерин и азотистокислый натрий — для более длительного понижения кровяного давления. Наконец к этой группе принадлежат периферически действующие на сосудистую стенку препараты, в первую очередь теобромин и теоцин, делающие сосуды нечувствительными к возникающему приступами возбуждению сосудодвигательных центров.¹ Соли холина применяются для тех же или подобных целей.²

Часто дают хороший результат комбинации этих средств, например теоминал, смесь теобромина с люминалом (10 : 1), или рекомендованная против вызванного эфедрином повышения кровяного давления двойная соль теобромина и азотистокислого кальция [вазоклин (Vasoclin)] и близкий по составу климазан (Klimasan³ — теобромин-кальций-нитроглицерин). Сюда же относятся препараты папаверина, как солянокислый папаверин (по 0,03—0,1 г обычно — 0,04 подкожно), эйпаверин (Eupaverin) и в десять раз сильнее действующий и менее ядовитый нейпапаверин (Neupapaverin); далее, действующие подобно папаверину, но более слабо — бензилбензоат (Benzylbensoat) и акинетон (Akineton) — натрий-кальциевая соль монобензиламида фталевой кислоты. Рекомендованы были также смеси папаверина с нитритами, атропином, эймидрином [папавидрин (Papavudrin)], люминалом, пирамидоном и валерианой. Наконец, здесь нужно назвать уже упоминавшиеся на стр. 395 экстракты органов, которые применяются при лечении спазма коронарных сосудов. Ими пользуются для лечения общих, а еще чаще местных сосудистых спазмов, как лакарнол (Lacarnol), миол (Myol), падутин (Padutin-Kallikrein), эйтон (Eutonon), ангиоксил (Angioxyl) и др. Применяемую уже с давних пор при артериосклерозе прославленную, как дающую при очень длительном применении хороший эффект, иодную терапию⁴ (иодистый калий), сосудорасширяющее действие которой сомнительно, обосновать экспериментально не удастся, так же, как и рекомендуемое при длительных гипертониях лечение роданистым натрием.

Для лечения состояний высокого давления оказалось пригодным понижающее кровяное давление свойство некоторых дериватов холина, которые более стойки, чем сам ацетилхолин, и могут действовать при подкожном введении; таков карбаминоилхолинхлорид — дорил (Doryl), идентичный с лентином (Lentin) для ветеринарных целей⁵ — белый, стойкий на воздухе кристаллический порошок, который при подкожном или, лучше, внутримышечном введении уже в количествах 0,0002—0,00003 всего сильнее понижает кровя-

¹ R. K o h n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 167, S. 216; Н. Е. В о с к — см. выше.

² K l e e u. G r o s s m a n n, Münch. med. Woch., 1925, 13. Febr. Применение ацетилхолина, действующего сильно, но кратковременно: F. S. K e n n e d y a. B a r k e r, Proc. of the Mayo Clinic, Rochester 1932, vol. 7, Nr. 34.

³ J. H a l b a n, Wien. Woch., 1922, S. 237; Med. Klin., 1922, S. 434.

⁴ Ср. N. O r t n e r, Vorlesungen über spezielle Therapie innerer Krankheiten (Лекции по частной терапии внутренних болезней), 6-е изд. Wien-Leipzig 1923.

⁵ V e l t e r n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, Bd. 169, S. 223.

ное давление,¹ в то время как per os нужно давать $\frac{1}{2}$ —2 таблетки, соответствующие 0,001—0,004, а ректально — 0,005. Хорошие результаты оказывает также при спазмах сосудов конечностей и при пароксизмальных тахикардиях. Выясненное Major и Cline² строение метилхолинов привело к приготовлению замещенных соединений ацетилхолина, которые более стойки и действуют сильнее, чем ацетилхолин; среди последних важнейшее — ацетил-метилхолин (в Америке продается под названием мехолина — Mecholine Merck & Cie, во Франции как «Menges» — ацетил-β-метилхолин), признанный R. Hunt'ом и его сотрудниками как наиболее подходящее средство для понижения кровяного давления; в количествах 0,025 у человека он обладает приблизительно таким же понижающим кровяное давление действием, как 0,2—0,4 ацетилхолина, и действует у человека быстро и длительно при применении per os; он вызывает одновременно очень сильный миоз. Кроме гипертензии мехолин с выгодой применяется еще при болезни Raynaud и пароксизмальной тахикардии³ и действует в течение семи-восьми часов, вызывая ощущение тепла, покраснение кожи, мягкое слабительное действие и слюнотечение. Фармакологически он отличается от ацетилхолина отсутствием никотиноподобного компонента, который так ясно выступает у ацетилхолина после устранения атропином влияния мускариноподобного вещества. Кровяное давление после атропинизирования падает еще больше, так что место воздействия ацетил-β-метилхолина вероятно лежит по ту сторону окончаний n. vagi в «рецепторах» сосудистой стенки.⁴ Per os действуют и бромированные холины — пацил (Pacyl) и катезин (Kathesin): последние уже в дозе в 2—3 мг, повидимому, заменяют около 15 мг ацетилхолина по силе вызываемого ими понижения кровяного давления.⁵

Наконец здесь нужно указать еще и на то, что основания спорыньи эрготоксин и эрготамин могут понизить экспериментально (например денервацией sinus caroticus) остро или хронически повышенное кровяное давление путем паралича симпатического сосудосуживающего концевого аппарата; даже относительно малые дозы, введенные подкожно, внутримышечно и внутривенно, могут воспрепятствовать повышенному давлению и у бодрствующих животных, парализуя периферические вазоконстрикторы. Если ввести большие дозы эрготамина в III желудочек мозга, т. е. вблизи симпатического гипоталамического сосудодвигательного центра, то они вызывают полный паралич сосудодвигательных синусокаротидных рефлексов. У подготовленных таким образом собак даже вдыхание CO₂ вызывает только

¹ Dautrebände et Marechal, Comptes rendus Soc. Biol., 1933, vol. 113, p. 79.

² R. Z. Major a. J. K. Cline, Journ. Amer. Soc., 1932, vol. 54, p. 242.

³ Grave A., Goldsmith, Proc. Staff Meetings of the Mayo Clinics, 1934, Nr. 23.

⁴ Reid Hunt a. R. R. Renshaw, Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1934, vol. 51, p. 237; 1934, vol. 52, p. 61; 1935, vol. 55, p. 268; ibid., обзор литературы.

⁵ Prusik u. Mikesowa, Zeitschr. f. Kreislaufforsch., 1933, S. 228.

падение кровяного давления. ¹ Влияние эрготамина на кровоснабжение мозга не вполне ясно; у человека ток крови в мозгу после гинергена, повидимому, несколько усиливается. ² Эрготамин содержится вместе с алкалоидом белладонны беллафолином и люминалом в смешанном препарате беллергале [Bellergal (0,0001 беллафолина, 0,0003 гинергена, 0,02 люминала)]; люминал с беллафолином содержится в белладенале [Belladenal (0,00025 беллафолина, 0,005 люминала)].

Из других важных мероприятий надо упомянуть *запрещение никотина*, а также диету, бедную солью и белком, преимущественно вегетарианскую, с ограничением воды. Эти меры имеют целью обеспечить облегчение работы почек, страдающих обычно при таких заболеваниях, разгрузить периферическое кровообращение и вызывать сдвиг равновесия между Na и K в сторону последнего, а также уменьшить склонность артериол к спазмам. ³ При нарушенном мочеотделении можно применять и *мочегонные* (diuretica). Согласно клиническому опыту, не всегда требуется понижение кровяного давления лекарственными веществами; часто для получения того же эффекта достаточно бывает устранить причинное влияние вредностей и применить психическую и диететическую терапию. ³

Местные сосудистые спазмы. Чаще всего такие спазмы поражают *сосудистые области кожи и мозга*, а также *коронарные и кишечные сосуды*. ⁴ Равным образом и *сосуды почек* могут быть, в особенности в результате рефлекторных воздействий (рефлекторная анурия), приведены в судорожно сокращенное состояние.

На сосуды кожи холод оказывает спастическое влияние не только в месте его воздействия, но и рефлекторно на всей поверхности тела. Поэтому при чрезмерно повышенной возбудимости центров холод может привести к расстройствам кровообращения. Аналогичным образом (*бактериальные*) яды вызывают в стадии озноба, а также при некоторых формах шока, спазм кожных сосудов. В других случаях сокращение этих сосудов может быть обусловлено вторично, например, уменьшением количества крови при некоторых *анемиях*, так, как это наблюдается в *алгидной стадии холеры* вследствие сгущения крови.

¹ C. Heymans, P. Regniers et J. J. Bouckaert, Arch. int. pharmacodyn. et thér., 1930, vol. 39, p. 213; C. Heymans u. J. J. Bouckaert, ibid., 1933, vol. 46, p. 129; о влиянии минимальных доз эрготамина на распределение крови ср. G. G. Woods, V. E. Nelson a. E. E. Nelson, Journ. Pharm. a. exp. Ther., 1932, vol. 45, p. 403.

² E. L. Gibbs a. F. A. Gibbs, Journ. Pharm. a. exp. Ther., 1935, Bd. 53, 113. Об условиях, способствующих снотворному действию хлорала и морфийной анестезии, ср. Z. M. Bascq, Arch. int. Pharm. et Ther., 1934, vol. 49, p. 118. О влиянии эрготамина на почесуху; ср. H. Königstein, Wien. kl. Woch., 1936; W. G. Lennox a. v. Storch, Journ. Amer. Assoc., 1935, vol. 105, p. 169. О пероральном или подкожном применении гинергена при тяжелой мигрени см. W. G. Lennox, New England, Journ. of Med., 1934, vol. 210, p. 1061.

³ C. v. Noorden, Alte u. neuzeitliche Ernährungsfragen (Старые и новые вопросы питания), 1931, S. 79, изд. Springer'a; а также Volhard u. Suter, Handbuch d. inn. Med., Bd. 6, T. II, Berlin 1931, J. Springer.

⁴ Ср. Pal, Die Gefäßkrisen, Leipzig, 1905; Kl. Woch., 1923, Nr. 25.

На коже спазм сосудов проявляется побледнением и ощущением холода. Особенно выражены сосудодвигательные расстройства на конечностях, начиная с самых легких степеней (холодные руки и ноги) и кончая самыми тяжелыми степенями (болезнь Raynaud). Возникая во внутренних органах, спазмы сосудов вызывают «сосудистые боли» и наступающие приступами функциональные расстройства в недостаточно снабжаемых кровью органах (*claudicatio intermittens*). Это особенно резко выражено при *стенокардических приступах*, или *angina pectoris*. Гипотетическое объяснение этих расстройств, как спазмов сосудов, получает веское подтверждение именно в целебном действии сосудорасширяющих лекарственных веществ.

На стр. 413 уже упоминалось, что некоторые формы мигрени и головной боли связаны с спазмом *менингеальных и мозговых* сосудов.

Наконец, наступающий приступами спазм *венечных сосудов*, повидимому, является причиной приступов боли и страха при различных состояниях *стенокардии* и родственных ей расстройствах. При этом спазмы сосудов могут одновременно наступить и в других сосудистых областях, переходя из области в область, например при спазме кожных сосудов верхних конечностей — на коронарные сосуды при *angina pectoris vasomotoria*.

Регионарные сосудистые спазмы происходят вследствие аутохтонных или рефлекторно вызванных состояний возбуждения соответствующих сосудодвигательных центров. Повидимому хроническое отравление *никотином* особенно легко создает предрасположение к таким спазмам. При этом и периферические изменения сосудистой стенки (артериосклероз при хроническом отравлении *никотином*) могут предрасполагать к возникновению спазмов.

Ранее упомянутые средства, применяющиеся в терапии общих спазмов сосудов, сохраняют свою ценность и для лечения местных спазмов сосудов наряду с другими препаратами, более избирательно действующими на определенные сосудистые области. При этих болезненных состояниях также применимы в качестве расширяющих сосуда средств *наркотики* жирного ряда и *снотворные*, если они не слишком ядовиты или уже в малых дозах действуют на сосудистые центры, как *хлоралгидрат*. Хотя эти средства и действуют на тонус вазомоторов всех сосудистых областей, но особенно легко они расширяют сосуды определенных областей, прежде всего — *кожи и мозга*. Еще избирательнее расслабляющее действие на сосуды кожи веществ, принадлежащих к *группе антипирина*, устраняющих спазм сосудов при ознобе. В меньших дозах эти же антипиретически действующие вещества влияют и на *мозговое кровообращение*. Как показал *Więśchowski*¹, антипирин, производные *фенетидина* и др. вызывают расширение внутричерепных сосудов, в особенности у лихорадящих животных. *Наркотики*, например *хлоралгидрат*, вызывают обильное кровоснабжение мозга, сперва как местный эффект более

¹ *Więśchowski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1902, Bd. 48, S. 376 и 1905; Bd. 12, S. 339; см. о том же *J. Kühn*, ibid., 1922, Bd. 94.

распространенного расслабления сосудов. Благоприятное действие хлоралгидрата и других снотворных при морской болезни¹ основано может быть и на том, что мозговые сосуды становятся менее доступны рефлекторному сужению.

При спазмах сосудов кожи, например при ознобе или при долго длящемся сужении сосудов после холодных ванн (недостаточная «реакция» после ванны), быстро проявляется благоприятное сосудорасширяющее действие не слишком разведенного спирта (коньяк или крепкое вино). В некоторых случаях *anginae pectoris* алкоголь также оказывается подходящим средством. Вероятно, благоприятное действие алкоголя и при некоторых состояниях коллапса, при которых страдает кровообращение вследствие недостаточной работы сердца зависит от быстрого расслабления сосудов при соответствующих дозах, хотя малые дозы алкоголя расширяют только кожные сосуды, даже суживая сосуды внутренностей. При спазмах сосудов уменьшение тонуса вазомоторов может, однако, проявляться и после таких доз, которые еще не понижают кровяного давления при нормальном кровообращении.²

* Такая постановка вопроса об алкоголе не является общепризнанной и нами не разделяется. *

Как известно, иногда и местная анестезия (регионарная или спинальная) может при спастических состояниях сосудов вызвать их расширение.

Наконец при таких местных спазмах, как наблюдаемые при перемежающейся хромоте, ангионеврозах, болезни Raynaud и других артериосклеротических расстройствах сосудов (головные боли, Мениère, нефросклероз) могут быть с успехом применены калликреин (падутин) и указанные ранее обладающие сосудорасширяющим действием препараты экстрактов мышц и печени — лакарнол (Lacarnol), миол (Myol), эйтонон (Eutonon). Хороший результат может дать при спастических заболеваниях сосудов, например при болезни Raynaud, гистамин, который вводят при помощи катафореза его раствора, массаж (втирание) с солями гистамина, втирания после предшествующей скарификации кожи и т. д.³

Здесь надо напомнить о расширении мышечных сосудов кофеином, теобромином, теофиллином, а также препаратами папаверина и нитритов. Наконец следует указать на расширяющий различные сосудистые области алкалоид цохимбин, который рекомендуется для подкожных инъекций в виде азотнокислой соли в соединении с уретаном [вазотонин (Vasotonin)] при *angina pectoris* и других

¹ Ср. Binz, Zbl. f. inn. Med., 1903, Nr. 9.

² Применение спирта в виде различных напитков для расширения артериосклеротических сосудов рекомендовалось еще W. Heberden в 1772 г. для лечения *anginae pectoris*, а в последнее время рекомендуется американцами против периферических спазмов сосудов. Ср. E. N. Cook and G. E. Brown, Proceed. of the Staff Meeting of the Mayo clinic, 1932, vol. 7, Nr. 31.

³ Deutsch, Med. Klin. 1931, Nr. 41; E. Bettmann, D. med. Woch., 1932, Nr. 26; ibid., St. V a s.

артериосклеротических заболеваний.¹ Наряду с этой лекарственной терапией при самых разнообразных формах сосудистых спазмов применяют также лечение лихорадкой, теплом, а также диатермией, горным солнцем, высокочастотными лучами.²

Дальше рассматриваются в отдельности имеющие врачебное применение средства, которые влияют на кровообращение и прежде всего группа веществ, действующих по преимуществу на сердце, короче говоря — так называемые сердечные средства, а затем лекарственные средства, преимущественно изменяющие тонус сосудов, которые мы коротко называем «сосудистыми средствами».

Специальная часть

Сердечные и сосудистые средства. Наперстянка (*Digitalis*)

Листья наперстянки давно применялись в Англии как народное средство против водянки; оно однако, было позабыто, пока W i t h e r i n g³ во второй половине XVIII столетия не оценил правильно его большого значения и не сообщил после десятилетнего опыта врачебному миру о своих успехах. Его образцовая монография переведена в 1786 г. на немецкий язык. Главная причина того, что лекарство, известное уже 150 лет, применяется до сих пор не на основании общепризнанных и вполне надежных правил, а больше по личному опыту каждого отдельного врача, лежит в том, что до новейшего времени при дозировке *Folia Digitalis* недостаточно учитывалось сильное колебание содержания действующих начал в листьях в зависимости от места происхождения растения, времени сбора и длительности хранения листьев. Эти различия в силе действия наперстянки из разных местностей, правда, давно уже известны клиницистам, но эти сведения только в последнее время были подвергнуты точной экспериментальной проверке, которая привела к введению физиологически дозированных препаратов.⁴

¹ Fr. Müller u. Fellner, Therap. Monatschr., Juni 1910; Stahelin, ibid., Sept. 1910.

² О терапии перемежающейся хромоты и родственных состояний см. H. Schlesinger, Med. Kl., 1929, Bd. I, а также 1931, Nr. 50; также E. Zak, Wien. kl. Woch., 1926, Bd. 48. В последнее время сообщали об удачном лечении перемежающейся хромоты женскими половыми гормонами (менформон или фолликулин); ср. F. Wibaut, D. med. Woch., 1931, Nr. 41; H. Schlesinger, Wien. kl. Woch., 1932, Nr. 41.

³ Withering, An Account of the Foxglove and some of its Medical Uses; with Practical Remarks on Dropsy and other Diseases (отчет о наперстянке и о некоторых ее медицинских применениях, с практическими замечаниями о водянке и других болезнях), Birmingham 1785, Leipzig 1786.

⁴ Обобщающие сводки см. R. Magnus с сопр., Die Digitalis und ihre therap. Anwendung (Наперстянка и ее терапевтическое применение), Berlin 1923, J. Springer; W. Straub, Handb. d. exp. Pharm., 1924, Bd. 11/2, S. 1355; A. K. Cushman, The action and uses in medicina f. Digitalis and its allies (О действии и медицинском применении наперстянки и родственных ей веществ), London

Химия гликозидов наперстянки. Попытки выделения в чистом виде и подробного изучения химического строения действующих начал наперстянки и родственных ей лекарственных средств продолжались в течение многих десятилетий, но современными сведениями в этом отношении мы обязаны главным образом новым исследованиям Windaus'a, Cloetta, Stoll и Jacobs'a. Эти авторы исходили из более старых данных, полученных Schmiedberg'ом, Kraft'ом и Kiliiani. Из числа более точно изученных химически и приготовленных в кристаллическом виде веществ группы дигиталиса следует назвать выделенный ранее всех других в кристаллической форме гликозид *Digitalis purpurea* — дигитоксин (Digitoxin), а также содержащиеся вместе с ним в этом растении и полученные в чистом виде только в последние годы два других глюкозида гиталиновой группы — гитоксин (Gitoxin) и гиталин (Gitalin), затем добытый из *Digitalis lanata* ланадигин (Lanadigin), далее G-строфантин (G-Strophantin) из семян *Strophantus gratus*, вероятно, идентичный с убаином (Ouabain) из *Acocanthera Ouabaia* (Acocantherin), сцилларен (Scillaren) из морского лука (*Scilla maritima*), цимарин (Cymarín) из *Aprocynum cannabinum*, американского вида конопля, периплоцин (Periplocin) из *Asclepiadea periploca graeca*, который обладает всеми свойствами наперстянки, кроме центрального действия на п. vagus. Все эти кристаллические вещества являются гликозидами, которые находятся в лекарственном сырье в сопровождении не содержащих сахара продуктов их расщепления — генинов.

Кроме названных глюкозидов, надо указать еще аморфный строфантин из семян *Strophantus Combe* и *Strophantus hispidus*. Оба близки к кристаллическому Gratus-Strophantin'у, но действуют слабее и менее стойки по отношению к пищеварительным ферментам, чем Gratus-Strophantin. Строфантины, в отличие от глюкозидов наперстянки, хорошо растворимы в воде; этим важным для всасывания и выделения качеством обладают также: конвалламарин (Convallamarin) из *Convallaria majalis* (ландыш), адонидин (Adonidin) из *Adonis vernalis* (весенний горичвет), геллебореин (Helleborein) из различных видов *Helleborus*, главным образом, из корня *Helleborus niger*, далее нериин (Neriin), содержащийся вместе с нерастворимым веществом олеандрином (Oleandrin) в олеандре (*Nerium oleander*).

Кроме строфантинов, которые содержатся в африканских стрельных ядах, токсикологический интерес представляют и другие подобные наперстянке глюкозиды, например эхуин (Echuin) из одного вида *Aprocynaceae*, произрастающего в Южной Африке, млечный сок которого также служит в качестве стрельного яда, и антиарин (Antiarin) из

1925; B. Kisch, Pharmakologie des Herzens (Фармакология сердца) в Bethes Handb. d. norm. u. path. Physiol., Bd. 1/7, S. 712; Edens Die Digitalisbehandlung (Лечение наперстянкой), Berlin—Wien, 1916, Urban u. Schwarzenberg; он же, Krankheiten des Herzens und der Gefasse (Болезни сердца и сосудов), Berlin 1929, Springer; A. W. Meyer, Die Digitalistherapie (Терапия наперстянки), Jena 1912, Fischer; A. Jarisch, Digitalistherapie u. Erg. d. ges. Medezin Th. Brugsch'a, Berlin—Wien, Urban u. Schwarzenberg.

млечного сока растущего в Восточной Азии и Голландской Индии *Antiaris toxicaria* *Urticaceae*, известно как применяемый от водянки гликозид эвонимин (Evonymin)¹ из коры северо-американского *Evonymus atropurpurea*, родича *Evonymus europaea*, кора которого не содержит, однако, действующего подобно наперстянке гликозида.² К этим гликозидным ядам примыкает еще один сильно ядовитый для сердца алкалоид, применявшийся даже в последнее время некоторыми американскими племенами как стрельный и «судный» яд — а именно эритрофлеин (Erythrophlein)³ из экстракта коры *Erythrophleum guineense*. Этот алкалоид быстро убивает кролика после подкожного введения 0,005—0,007, собак — после 0,02; нанесенный на слизистую или рану в 0,1—0,25% растворе, вызывает потерю чувствительности.⁴ Может быть идентичен с эритрофлеином (капли Газу-Базу) алкалоид нервоцидин (Nervocidin), который применяется зубными врачами в качестве анестезирующего средства.⁵

* Исследования в лаборатории проф. А. А. Лихачева показали, что эритрофлеин на изолированном сердце кошки действует довольно сходно со строфантином, а именно — в слабых концентрациях вызывает три фазы явления: слабое замедление сокращения, затем значительное учащение ритма с увеличением амплитуд и, наконец, неправильный ритм. Отличие от строфантина заключается в том, что усиление тока жидкости через коронарные сосуды более выражено, особенно в токсических стадиях действия. Наиболее существенным отличием действия эритрофлеина от влияния сердечных групп наперстянки (опыты на целом животном) является отсутствие кумуляции, что вероятно и является причиной малой клинической ценности этого алкалоида как сердечного средства. При внутривенном введении кошкам *dosis letalis minima* эритрофлеина составляет 0,6 мг на 1 кг, т. е. больше соответствующей дозы строфантина (0,1 мг) и меньше, чем наперстянки (1,5 мг). Величины для последних двух веществ приведены по H a t c h e r и B r o d y (по С а р г и н у).

На сосудах изолированного уха кролика и изолированной почки (кошки и кролика) эритрофлеин вызывает расширение сосудов. На сосудах уха доказано, что яд хорошо отмывается и просвет сосудов возвращается к норме.*

Из секрета кожных желез европейской жабы *Bufo vulgaris* получен аморфный негликозидной природы буфоталин⁶ (Bufotalin), а из секрета parotis тропической жабы, *Bufo agui* — кристаллический буфагин (Bufagin).⁷ Оба эти вещества действуют подобно наперстянке. Применяющийся в Китае в качестве сердечного средства «Senso» — кожный секрет китайской жабы, также содержит буфагин.

Относительно приготовленного из семян *Strophantus Kombé*, самого старого и наиболее применяемого гликозида, К-строфантина, нужно сказать, что его нужно рассматривать как смесь гликозидов,

¹ H. H. Meyer, S. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1883, S. 163.

² G. Romm, Experimentell-pharmak. Untersuchungen ü. d. Evonymin. (Экспериментально-фармакологические исследования над эвонимином), Inaug.-Diss., Dorpat, 1884.

³ L. Lewin, Die Pfeilgifte (Стрельные яды), Leipzig 1923.

⁴ L. Lewin, Arch. f. path. Anat., 1888, Bd. 111.

⁵ E. Hesse, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 119.

⁶ Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1902, Bd. 47.

⁷ Abel u. Macht, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1912, vol. 3.

⁸ Shimizu, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1916, vol. 8.

29 Г. Мейер и Р. Готлиб—575

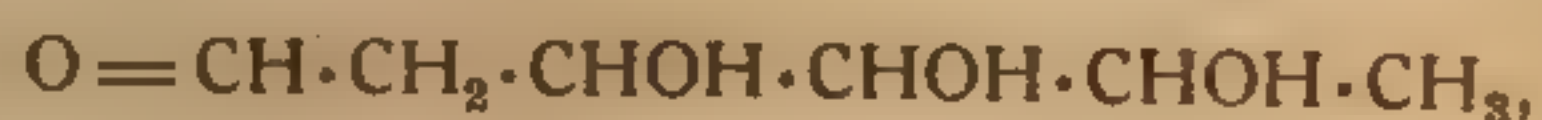
состоящих из аглюкона *строфантилина*, метилпентозы *цимарозы* (*Zymarose*) и различных количеств *глюкозы*. Аморфные *H-строфантины* из семян *Strophantus hispidus* также оказались смесью чистого *цимарина* и других родственных *цимаринов*,¹ как и аморфный *сцилларен В*, являющийся смесью до сих пор неизвестных химических веществ.²

В *сцилларале* (*Scilloral*) более стойкие *глюкозиды* из морского лука прибавлены к растительному порошку, содержащему дубильные вещества; применяются в количестве 0,5 г 3—6 раз в день, а при длительном употреблении по 0,5 г в день.³ По *К. С h e n'у* и *А. С h e n'у*,⁴ повидимому особенно близко к *сцилларену*, как по их химическому строению, так и по биологическим свойствам, стоят яды жабы — *буфотоксины* и *буфагины*.

Последнее время рекомендовали для терапевтических целей приготовленный *F l u r y* и *N e u m a n n'ом* из листьев *олеандра* *генуинный* кристаллический *глюкозид* *олеандра*, *фолинерин* (*Folinerin* $C_{29}H_{45}O_8$). Его *аглюкон-олеандригенин* $C_{23}O_{35}O_6$ является *изомером гиталигенина* и при энергичном кислотном расщеплении из него образуется *дигиталигенин*⁵ (в количествах до 1 мг в день у человека оказывает действие, подобное *наперстянке*).

*W. S t r a u b*⁶ приготовил из высушенных листьев *ландыша* действующий на сердце препарат — *конваллан* (*Convallan*) в виде желтого порошка, состоящего приблизительно на 20% из кристаллического *конваллатоксина* и на 80% из аморфного *конвалламарина*; в водном растворе препарат стоек; обладает слабой кумулятивной способностью.

Все *гликозиды* гидролитически расщепляются на *генины* (*аглюконы*) и сахарный компонент (*глюкон*), который у всех *гликозидов* *наперстянки* представлен *дигитоксозой*, сахаром состава:



между тем как другие *гликозиды* содержат иные виды сахара. *Генин* из *наперстянки* по своему строению близок к *стеринам* или *желчным кислотам*, во всяком случае он состоит, как и последние, из комплекса четырех гидрированных колец, но, кроме того, все *генины* содержат *ненасыщенные оксилактоны* и поэтому, должны рассматриваться как *полигидрокситетрациклактоны*. *Лактонный* характер, присущий всем *генинам* как ряда *наперстянки*, так и ряда *строфанта*, вероятно является причиной легкой разлагаемости водных растворов этих

¹ W. A. Jacobs a. A. Hoffmann, Journ. of biol. Chem. 1926, vol. 67, p. 609; 1926, vol. 69, p. 153; 1928, vol. 79, p. 531; R. Tschesche, Ber. d. deutsch. chem. Ges., 1935, Bd. 68, S. 423.

² A. Stoll u. A. Hoffmann, Helv. chim. Acta, 1935, vol. 18, p. 82.

³ Ludwig W. u. F. Schneider, kl. Woch., 1935, S. 105; Ludwig, D. med. Woch., 1936, S. 214.

⁴ Chen K. K. a. A. L. Chen, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1933, vol. 49, p. 561.

⁵ W. A. Jacobs, Physiologis Rev., 1933, vol. 13, p. 222; R. Tschesche, Hoppe-Seyler's Zeitschr., 1934, Bd. 229, S. 219; Ber. d. chem. Ges., 1935, Bd. 68, S. 423.

⁶ W. Straub, Münch. med. Woch., 1936, № 10, S. 385.

гликозидов. Известные в настоящее время чистые гликозиды имеют следующие эмпирические формулы: ¹

Дигитоксин $C_{41}H_{64}O_{13} + 3H_2O =$ дигитоксигенин $C_{23}H_{34}O_4 + 3$ молекулы дигитоксозы $3C_6H_{12}O_4$.

Гитоксин $C_{41}H_{64}O_{14} + 3H_2O =$ гитоксигенин $C_{23}H_{34}O_5 + 3$ молекулы дигитоксозы $3C_6H_{12}O_4$.

Гиталин $C_{35}H_{50}O_{12} + 2H_2O =$ гиталигенин $C_{23}H_{34}O_6 + 2$ молекулы дигитоксозы $2C_6H_{12}O_4$.

К-строфантин $C_{36}H_{54}O_{14} + 2H_2O =$ строфантинин $C_{23}H_{32}O_6 +$ глюкоза $C_6H_{12}O_6 +$ цимароза $C_7H_{14}O_4$.

Цимарин $C_{30}O_{44}O_9 + H_2O =$ строфантинин $C_{23}H_{32}O_6 +$ цимароза $C_7H_{14}O_4$.

А-сцилларен $C_{37}H_{55}O_{12}(H_2O) =$ сцилларидин $C_{25}H_{32}O_3 +$ глюкоза $C_6H_{12}O_6 +$ рамноза $C_6H_{12}O_5$. ²

Ланадигин $C_{41}H_{66}O_{17} + H_2O =$ ланадигигенин $C_{23}H_{34}O_5 +$ дигитоксоза $C_6H_{12}O_4 +$ дисахарид $C_{12}H_{22}O_{11}$. ³

Из всех этих действующих на сердце гликозидов первым стал известен как химически индивидуальное вещество выделенный впервые Schmie de berg'o м из листьев красной наперстянки дигитоксин, который и по фармакологическому действию надо рассматривать в качестве важнейшего из всех до сих пор известных гликозидов. Он, как и остальные выделенные в чистом виде из *Digitalis purpurea* гликозиды и генины, плохо растворим в воде, но легко — в спирте и хлороформе. Из двух остальных гликозидов *Digitalis purpurea* — гиталина и гитоксина (бигиталина), которые вместе рассматриваются как гиталиновая группа, легче разрушающийся гиталин также легко растворим в хлороформе, алкоголе и ацетоне, а гитоксин растворим только в пиридине.

Все стороны действия наперстянки основаны на присутствии этих трех гликозидов и их генинов. Из последних дигитоксигенин обладает еще 50% (силы) действия нерасщепленной молекулы гликозида, следовательно дает хороший эффект наперстянки и после разложения гликозида дигитоксина в органах, между тем как генины менее действующих гликозидов гиталиновой группы оказывают значительно более слабое действие (в 20—25 раз слабее дагитоксина). ⁴ Строфантинин также действует на сердце, а сцилларидин совсем на него не влияет. ⁵

До выделения в чистом виде из *Digitalis purpurea* трех названных гликозидов и их генинов, различали лишь отдельные фракции действующих начал листьев, выделенные при помощи различных растворителей.

Хлороформная фракция, содержащая, кроме дигитоксина, дигиталин Schmie deberg'a и гиталин Kraft'a представляет собой трудно растворимую в воде смесь

¹ M. Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 112, S. 261; A. Windaus, ibid., 1928, Bd. 135; ср. W. A. Jacobs a. R. C. Elderfield, Journ. of biol. Chem., 1931, vol. 92, p. 313; A. Stoll, Ein Gang durch biochemische Forschungsarbeiten (Обзор биохимических исследовательских работ), Berlin, Springer, 1933.

² P. A. Stoll — см. выше.

³ Stoll (см. выше) приготовил из *Digitalis lanata* еще три гликозида: дигиталины А, В и С с соответствующими генинами (дигитоксигенин, гитоксигенин и дигитоксигенин).

⁴ E. Len z, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 114; J. Gander, ibid. 1932, Bd. 164, S. 324.

⁵ H. Weese, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 135, S. 228.

гликозидов, а также генинов.¹ Тщательно выболтанный с хлороформом водный раствор действующих начал листьев содержит еще хорошо растворимую в воде и легко разлагающуюся смесь гликозидов — фракцию дигиталеина (Digitalein).

По современным исследованиям, *растворимая в спирте* и мало растворимая в воде фракция листьев наперстянки состоит в своей большей части из дигитоксина, а *растворимая в воде* фракция содержит главным образом гиталин (Gitalinum cristallisatum Cloetta) и гитоксин. Digitaline Nativelle cristallisée химически идентичен с чистым кристаллическим дигитоксином, Gitalin Kraft'a (Verodigen), содержит по преимуществу гиталин и гитоксин, из которых последний при нагревании выпадает в виде очень трудно растворимого ангидрогиталина (Anhydrogitalin).

Кроме выделенных до сих пор в чистом виде и терапевтически ценных гликозидов и их продуктов расщепления, в сырье наперстянки содержатся еще различные, очень хорошо растворимые вещества типа сапонинов (дигитонин Schmiedeberg'a или дигитсапонин Kraft'a), которые, конечно, не обладают действием наперстянки, но вместе с другими балластными веществами повышают растворимость гликозидов; поэтому возможно, что они таким косвенным образом влияют на силу действия последних.² Кроме того, содержание сапонинов в сырых экстрактах дигиталиса имеет значение еще и потому, что эти вещества, сами по себе плохо всасывающиеся, раздражают слизистую желудка, вызывая часто наблюдающиеся при лечении наперстянкой желудочные расстройства, а при подкожном введении могут вызывать, как и некоторые сердечные гликозиды, тяжелое местное воспаление.

Данные о ядовитости гликозидов наперстянки, выраженные в лягушечьих единицах, приводятся в следующей таблице.³

Препарат	1 мг содержит Л. Е. (F. D.)	Препарат	1 мг содержит Л. Е. (F. D.)
Дигитоксин	300	Гиталин (Cloetta) . . .	110
Дигиланид	400	Гитоксин	90
Ланатоглюкозид А . . .	430	Дигитоксигенин	75
" В	310	Гитоксигенин	16
" С	430	Digitalinum verum . . .	75

За последние годы достигнуты решительные успехи в изучении химического строения гликозидов наперстянки; прежде всего надо здесь назвать работы Stoll'я и Kreis'a,⁴ Jacobs'a, Tsch-

¹ J. Gander, см. выше.

² Postojeff (Постоев), Bioch. Zeitschr., 1911, Bd. 36, S. 335, наблюдал на интрауловском сердце усиление действия дигитоксина при добавлении сапонины Quillaja.

³ Цит. по Rothlin u. Svec, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 179, 1935.

⁴ A. Stoll u. W. Kreis. Helv. clinic. Acta, 1933, vol. 16, 1049, также Münch. med. Woch., 1933, S. 723; далее там же, 1934, B. 17, S. 592 и 1935, B. 18, S. 120.

sche.¹ Получение гликозидов в чистом виде из свежих листьев *Digitalis purpurea*, а также *Digitalis lanata*, с помощью чрезвычайно осторожного, тормозящего ферментативное расщепление способа извлечения по Stoll'ю и Kreis'у² привело, подобно тому как это прежде удалось при обработке свежего материала из *Scilla*, к выделению генинных гликозидов: аморфных гликозидов, *Purpurea A* и *B* и изоморфных кристаллизирующихся гликозидов *Lanata* — дигиланидов (*Digilapid*) *A*, *B* и *C*; последние три вместе составляют дигиланид.

Пурпуреагликозид *A* — $C_{47}H_{74}O_{18}$ идентичен с дезацетилдигиланидом *A*.

Пурпуреагликозид *B* — $C_{47}H_{74}O_{19}$ идентичен с дезацетилдигиланидом *B*.

Дигиланид *A* $C_{49}H_{76}O_{19}(H_2O)$

» *B* $C_{49}H_{76}O_{20}$

» *C* $C_{49}H_{76}O_{20}$

Их энзиматическое или гидролитическое расщепление дает ранее отчасти изученные глюкозиды *дигитоксин*, *гитоксин*, *гиталин* и *дигоксин* (*Digoxin*), которые, следовательно, нужно считать не генинными глюкозидами, а отщепленными «гликозидами» дигитоксиновой ступени (Stoll).

Все генинные гликозиды содержат по одной энзиматически легко отщепляемой группе глюкозы ($C_6H_{12}O_6$) вместе с тремя прочно связанными с генинами молекулами дигитоксозы ($C_6H_{12}O_4$), восстановленной метилпентозы ($HC \cdot CH_2 \cdot CH \cdot OH \cdot CH \cdot OH \cdot CH \cdot OH \cdot CH_3$),



которую можно найти во всех ранее упомянутых гликозидах и которую от генинов можно отщепить только при кислотном гидролизе.

Эти сахара обуславливают важнейшие свойства сердечных гликозидов, именно их специфическую способность связываться с сердечной мышцей, они усиливают их растворимость и повидимому уменьшают местное раздражающее действие.³ Уже утеря глюкозы ведет к уменьшению действия, в то время как отщепление дигитоксозы при полном гидролизе оставляет после себя гораздо менее действительные аглюконы (генины: *дигитоксигенин*, *гитоксигенин*, *гиталигенин* и *дигоксигенин* (*Digoxigenin*)). Три дигиланида отличаются от глюкозидов *purpurea* содержанием в каждом из них одной ацетильной группы, отщепление которой путем легкого щелочного гидролиза вызывает изменение силы действия дезацетилированных продуктов, причем дигиланиды *A* и *B* становятся более слабо действующими, а дигиланид *C* — более сильно.

Энзиматическое и гидролитическое расщепление обоих гликозидов *Digitalis purpurea A* и *B*, — построенных из одной молекулы генина, трех молекул дигитозы и одной молекулы глюкозы, идет приблизительно следующим образом.

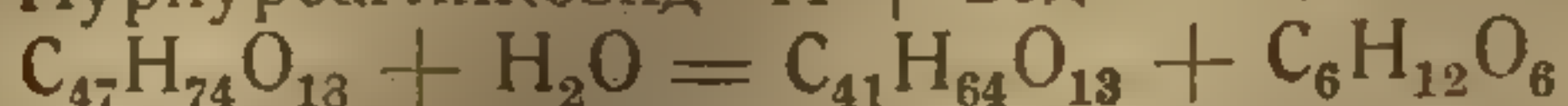
¹ Прекрасный обзор всего вопроса и литературы имеется в монографиях L. Lendle, *Digitaliskörper u. verwandte herzwirksame Glykoside*. Начала наперстянки и родственные действующие на сердце гликозиды (дигиталоиды) Heffters *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, дополнительная часть, 1935, т. 1, стр. 11; H. Wesse, *Digitalis*, у G. Thieme, Leipzig 1936.

² См. выше.

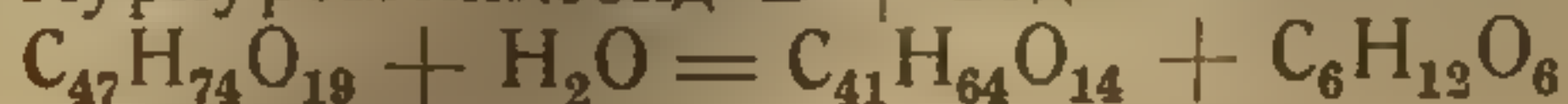
³ W. Straub, *Schweiz. med. Woch.*, 1935, № 37.

I. Энзиматическое отщепление глюкозы

Пурпуреагликозид А + вода = дигитоксин + глюкоза



Пурпуреагликозид В + вода = гитоксин + глюкоза



II. Отщепление дигитоксозы кислотным гидролизом

Дигитоксигенин + 3 дигитоксозы



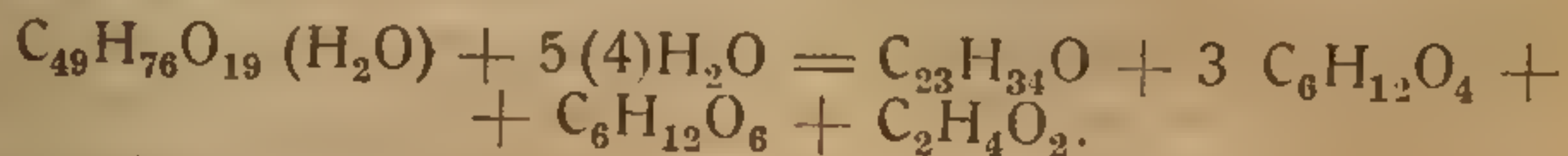
Гитоксигенин + 3 дигитоксозы



В структуре у третьего глюкозида, гиталина ($C_{35}H_{56}O_{12}$) не достает глюкозы, а при гидролитическом расщеплении вместе с молекулой генина ($C_{23}H_{36}O_6$) получаются только две молекулы дигитоксозы.

Дигиланиды же А, В и С, являющиеся производными генинного дигиланида, можно получить из него в изоморфных кристаллах в приблизительном соотношении 48%: 36%: 16%. Согласно Stoll'ю они имеют следующее строение:

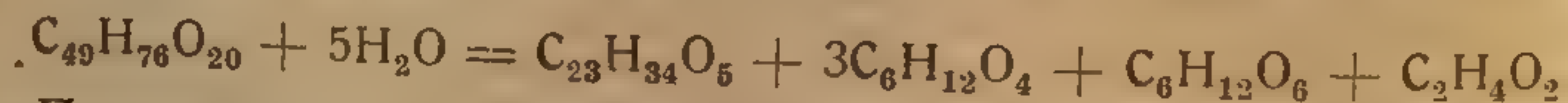
Дигиланид А + вода = дигитоксигенин + дигитоксоза + глюкоза + уксусная кислота:



Дигиланид В + вода = гитоксигенин + дигитоксоза + глюкоза + уксусная кислота:



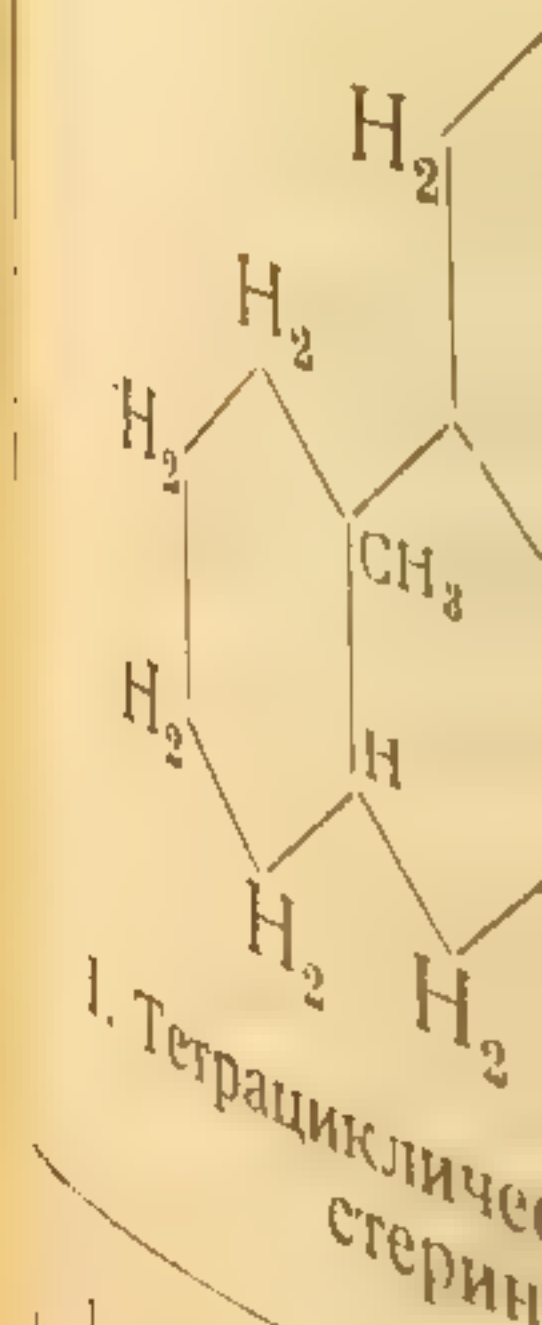
Дигиланид С + вода = дигитоксигенин + дигитоксоза + глюкоза + уксусная кислота:



Получаемые в виде аморфного порошка гликозиды *Digitalis purpurea*, из которых главную массу генинного комплекса гликозидов составляет А-гликозид, плохо растворимы в воде, едва в хлороформе и эфире, но зато хорошо в абсолютном спирте и метаноле (метиловом спирте); они вращают плоскость поляризации вправо и плавятся при 268° (А-гликозид) или при 238—240° (В-гликозид); последний характеризуется интенсивной цветовой реакцией Keller — Killiani.

Кристаллический дигиланид, содержащий все гликозиды *Digitalis lanata*, плавится при 245—248°, вращает вправо и в воде очень плохо растворим (1 : 10 000), в эфире нерастворим, в метаноле и этиловом алкоголе растворим. Отдельные кристаллические составные части этого вещества, дигиланиды А, В и С, обладают физическими свойствами, сходными со свойствами исходного вещества; при реакции Keller—Killiani получается характерное окрашивание.

Из вышеприведенного химического строения дигиланид-гликозидов вытекает, что они должны быть очень близки к глюкозидам



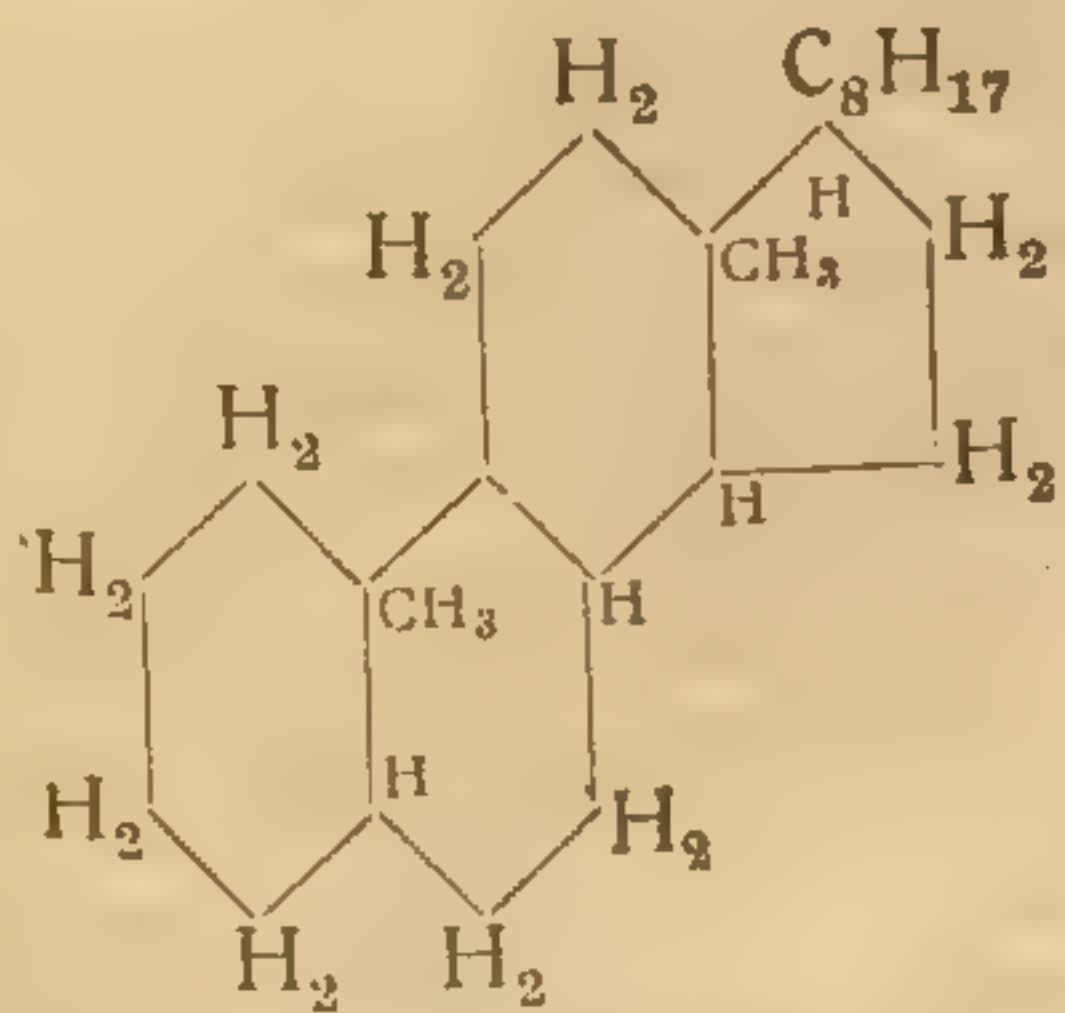
W. A. Windaus, G. H. W. Windaus, A. Jacobs, H. S. S. Windaus, Z., 1908, 423.

наперстянки и по своему фармакологическому действию. Поэтому для лечения дигиланидами пригодны те же прописи, что и для применения гликозидов из *Digitalis purpurea*: дают per os 0,25 мг несколько раз в день, внутривенно — 0,2 мг несколько раз в день и в виде суппозиторий 0,5 мг дигиланида.

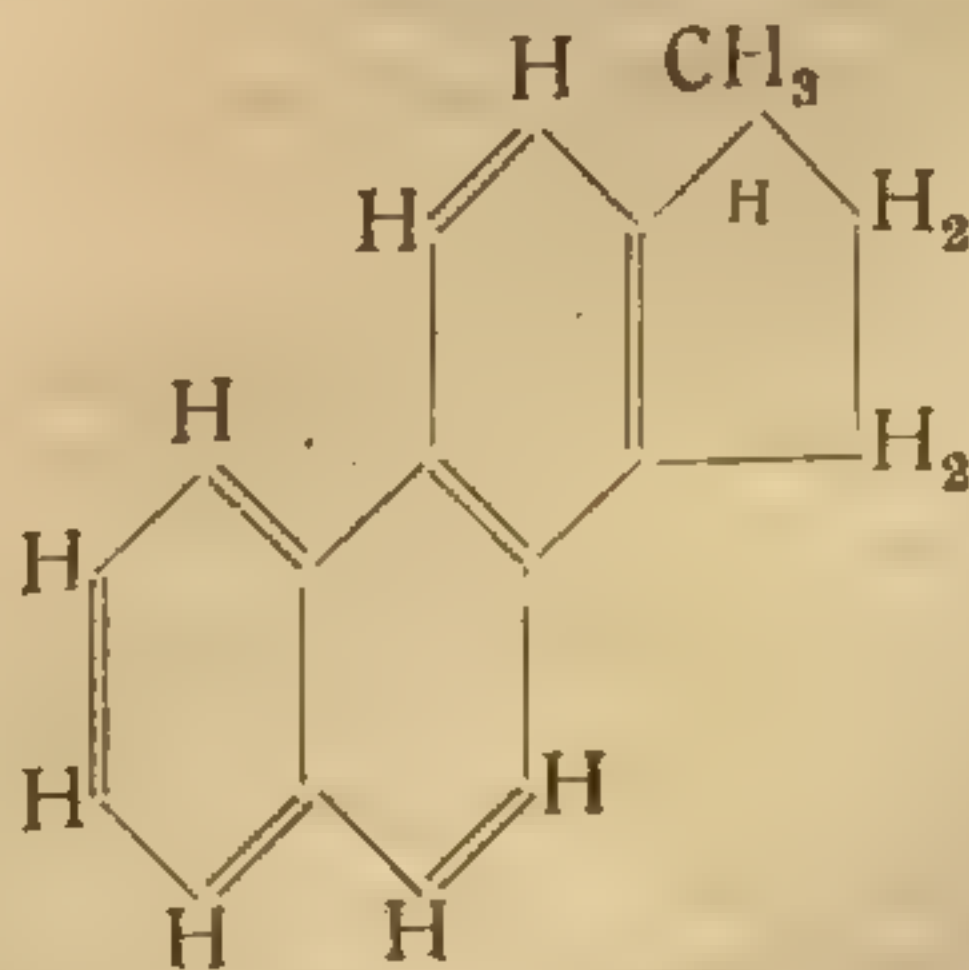
Из семян *Digitalis purpurea* получен аморфный, плохо растворимый в воде и хорошо в спирте гликозид — digitalinum verum ($C_{36}H_{56}O_{84}$), который при гидролитическом расщеплении распадается на дигиталигенин ($C_{23}H_{30}O_3$), дигиталозу ($C_7H_{14}O_5$), метиловый эфир метилпептозы и глюкозу ($C_6H_{12}O_6$); вероятно первичный генин — не дигиталигенин, а гитоксигенин.

Digitalinum verum содержится ■ листьях повидимому только ■ виде следов.¹

Наряду с выяснением составных частей различных сердечных гликозидов, изучение их строения, в особенности аглюконов (генинов), привело Jacobs'a и Tschesche к таким ясным данным, что строение этих терапевтически ценных сердечных ядов можно считать в основном выясненным. Близкое родство генинов с холестерином и желчными кислотами прежде всего с холановой кислотой недавно было доказано открытием, ароматического углеводорода метилциклопентенофенатрена (II), как продукта расщепления при дегидрации некоторых генинов, а также стериннов и желчных кислот.² Windaus³ доказал также и биологическим путем близкое родство стериннов с генинами, получив подобное витамину D антирахитически действующее вещество, путем облучения одного из генинов наперстянки. Приводимые ниже формулы показывают сходство ■ строении холестерина (I), холановой кислоты и витаминов D с дигитоксигенином (III) и строфантидином (IV).



I. Тетрациклическая система стериннов

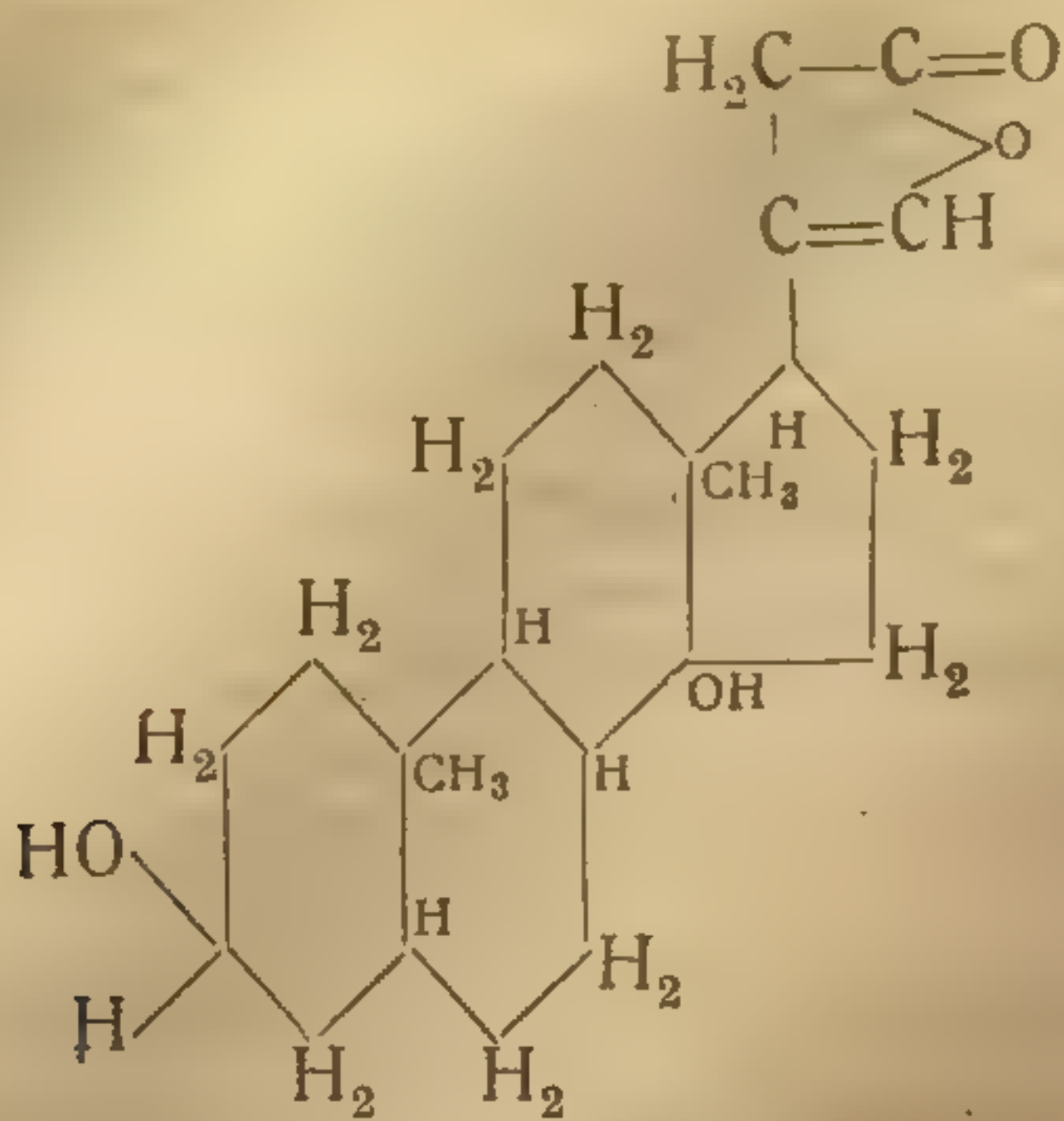


II. 8-Метилциклопентенофенатрен

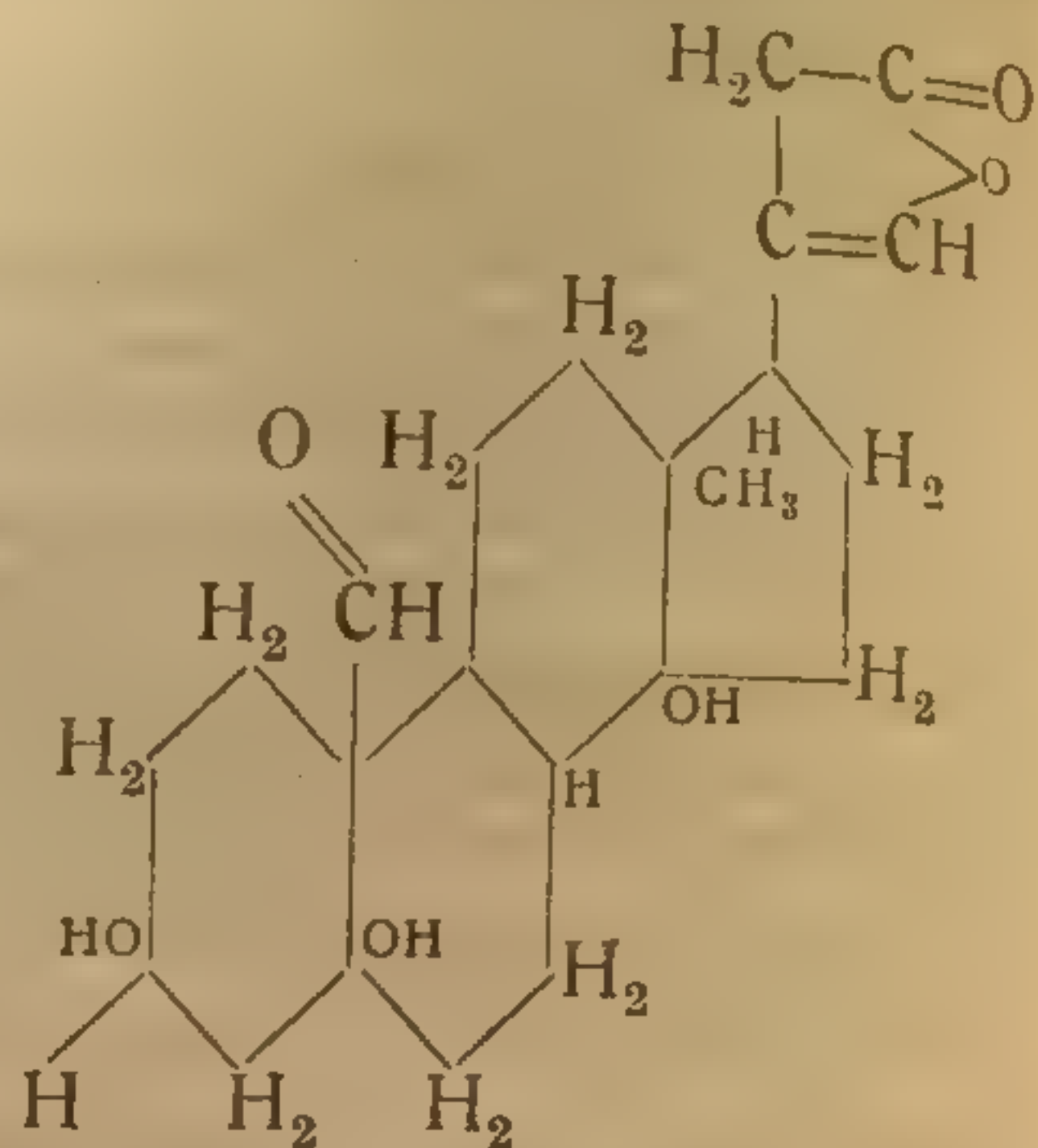
¹ A. Windaus, Nachr. Ges. d. Wiss, Göttingen, Mathem. Kl., 1924, S. 237; Windaus u. G. Bandte, Ber. d. dtsh. chem. Ges., 1923, B. 56, S. 2001; Windaus u. Haack, ibid., 1929, Bd. 62, S. 475.

² W. A. Jacobs, Physiol. Rev., 1933, Bd. 13, S. 222 также R. Tschesche, Hoppe-Seylers Z., 1934, S. 219 u. 229; также Ber. d. dtsh. chem. ges., 1935, B. 68, S. 423.

³ Windaus, Z. angew. Chemie, 1927, Bd. 40, S. 697.



III. Дигитоксигенин



IV. Строфантин

Действие наперстянки на сердце. Действующие начала *folia Digitalis* и другие глюкозиды, встречающиеся в ряде весьма различных семейств растений, обладают одинаковым типом действия на сердце. Главными представителями этой группы являются дигитоксин из листьев наперстянки и строфантин из семян *Strophantus*. Группа эта отличается избирательным действием на сердце, что особенно ясно видно из опыта на лягушке. Когда на сердце лягушки проявилась вся картина отравления, до наступления окончательной остановки сердца включительно, животное не проявляет еще никаких симптомов отравления со стороны нервной системы, а так как последняя у холонокровного животного, как известно, сохраняет свою возбудимость еще продолжительное время и после остановки кровообращения, лягушка продолжает вполне бодро прыгать. У теплокровного отдельные центры нервной системы проявляют симптомы действия на них уже терапевтических доз сердечного средства (возбуждение центра (n. vagi), а немного более высокие дозы вызывают явления побочного действия со стороны нервной системы (возбуждение рвотного центра и т. д.).

Анализ действия на сердце. Ввиду того, что действие веществ наперстянки на сердце млекопитающего в основном совпадает с действием на сердце лягушки, анализ того и другого излагается дальше одновременно. Важные, экспериментально устанавливаемые факты, которые можно наблюдать на сердцах холонокровных и теплокровных состоят в изменении: 1) работы сердечной мышцы, 2) частоты сокращений сердца, 3) сердечного ритма и иногда 4) пропускной способности коронарных сосудов. Все эти влияния гораздо сильнее выражены при неполной работоспособности сердца, чем при оптимальной работе его. В последнем случае сердце реагирует только на большое, безусловно ядовитое количество сердечных глюкозидов. Кроме этого прямого действия глюкозидов наперстянки на сердце, надо считаться и с их действием на различные внесердечные сосудистые области, которые, в свою очередь, могут косвенно влиять на сердечную дея-

...ность, способ...
...в больши...
...терапевтиче...
...при н...

Повышенная во...
...сильнее раз...
...строфан...
...что и у сер...
...от переполн...
...восприимчивост...
...декомпенси...
...Другие...
...искусств...
...гипертрофия...
...доз...
...собак дозн...
...расширенных...
...систем...
...застоем в к...
...время ад...
...с кров...
...пропорц...
...продолжит...

Еще ранее С о...
...чувствитель...
...оперативно вы...
...замечательн...
...и расшире...
...Weese и...
...клапаны были п...
...гипертрофии чув...
...снабжения сердц...
...глюкозид, как п...
...препарате, воспр...
...недостаточным...
...Все же эксперим...
...Eden'sa, 7 что...
...условие полног...

G. Pietrk...
Arch., 1918,
Zbl. f. Phy...
P. Wic...
Edens, K...
T. Lewis...
A. E. Coh...
Weese, Ar...
H. Weese...
S. E. Edens...
Zeitschr. Ges...

тельность, способствуя общему действию гликозидов наперстянки. Однако в большинстве случаев это влияние имеет лишь второстепенное терапевтическое значение, которое будет рассматриваться отдельно, — при изложении фармакологии сосудов.

Повышенная восприимчивость больного сердца к гликозидам наперстянки приписывалась различным причинам: так, Pietrkowsky¹ наблюдал, что строфантин сильнее повышает тонус изолированного сердца лягушки, если незадолго до введения строфантина предсердие было растянуто. На этом основании автор считает, что и у сердечного больного сенсбилизация желудочков к дигиталису зависит от переполнения предсердий. Равным образом Edens² признает большую восприимчивость больного сердца к наперстянке, но причину относит к асфиксии декомпенсированного сердца. Это мнение разделяют также Lewis и Mathison.³ Другие исследователи⁴ показали, что для смерти собак, у которых вследствие искусственно полученной митральной недостаточности наступала через год гипертрофия сердца, нужна была только половина смертельной для нормальных собак дозы. По W. Straube и H. Weese это объясняется тем, что у расширенных и гипертрофированных сердец увеличение поверхности сердца и коронарной системы вместе с повышением количества остаточной (резидуальной) крови и застоем в коронарных сосудах увеличивает адсорбирующую поверхность и удлиняет время адсорпции. Благодаря этому сердце может лучше использовать проходящий с кровью гликозид, так как воспринимаемое сердцем количество гликозида пропорционально поверхности эндокарда и коронарной системы, а также продолжительности адсорпции.⁵

Еще ранее Cohn'ом и Stewart'ом⁶ была доказана повышенная чувствительность сердца к гликозидам наперстянки у собак с оперативно вызванной митральной недостаточностью. Дальнейшее замечательное доказательство сенсбилизации гипертрофированной и расширенной сердечной мышцы к дигитоксину и строфантину дали Weese и Dieckhoff⁶ на кошках, у которых аортальные клапаны были проткнуты зондом через carotis. После развившейся гипертрофии чувствительность к дигитоксину при неизменном кровоснабжении сердца возросла приблизительно на 26%. Доставляемый гликозид, как показали специальные опыты на сердечно-легочном препарате, воспринимается этими гипертрофированными сердцами с недостаточными аортальными клапанами так же, как нормальными. Все же экспериментальные факты говорят за справедливость взгляда Edens'a,⁷ что гипертрофия недостаточного сердца — главнейшее условие полного действия наперстянки.

¹ G. Pietrkowsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 81, S. 35; Pflüg. Arch., 1918, Bd. 172; Bioch. Zeitschr., 1919, Bd. 98; Fröhlich u. E. T. Pick, Zbl. f. Physiol, 1918, Bd. 33; C. Amsler u. E. F. Pick, ibid., 1920 Bd. 34; P. Wichels, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 179.

² Edens, Krankheiten des Herzens und der Gefäße, Springer, 1929.

³ T. Lewis u. G. G. Mathison, Journ. clin. Invest., 1928, vol. 6, p. 79.

⁴ A. E. Cohn u. H. J. Stewart, Journ. Pharm., 1929, Bd. 141, S. 329.

⁵ Weese, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 141, S. 329.

⁶ H. Weese u. J. Dieckhoff, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 176, S. 274.

⁷ E. Edens, Münch. med. Woch., 1935, S. 1670; Schuntermann, Zeitschr. ges. exp. Med., 1935, Bd. 96, S. 520.

Совсем другого рода повышение действия гликозидов наперстянки получили Kohn и Costopanagiotis.¹ Они изменяли проницаемость сердечной мускулатуры повидимому независимо от коронарного кровоснабжения различными способами, как, например, применением гипертонических растворов мочевины, виноградного сахара, теofilлина и теобромина, а на изолированных сердцах — также и малыми дозами кофеина и, таким образом, облегчали проникновение гликозидов в сердечную мышцу. Эти наблюдения дополняют данные Weese и Wiegand'a² на старлинговском сердечном препарате, согласно которым малые дозы кофеина (2—6 мг на 1 г сердца) повышали «дозу потребления» в сердце в два-три раза и тормозили токсическое действие строфантина и пользу терапевтического.

В противоположность сердцам с повышенной чувствительностью к наперстянке, как известно, сердце страдающих бери-бери очень нечувствительно к ней (стр. 515). Этот замечательный факт исследовался J. Méhes³ и Méhes и Peters⁴ на голубях, больных экспериментальным бери-бери, причем было найдено, что ядовитость глюкозидов наперстянки для сердца у больных бери-бери голубей уменьшена, а ядовитость строфантина — наоборот, увеличена. Тот факт, что больные бери-бери животные и в другом отношении менее чувствительны к глюкозидам наперстянки, выражается и в значительно пониженном рвотном действии сердечных глюкозидов у этих в остальном очень чувствительных животных.

1. *Изменение работы сердечной мышцы* исследовалось на изолированных сердцах холодно- и теплокровных животных: при постановке опытов на сердце лягушки — по Willia m'y, при опытах на сердцах собак и кошек, а также на изолированных сердцах — по Langendorff'y и на сердечно-легочных препаратах — по Starling'y. Эти опыты показывают, что изменение работы сердца состоит в том, что как диастола, так и систола становятся совершеннее и сильнее, благодаря чему сердце может преодолеть более сильное артериальное сопротивление. Эти изменения захватывают все части как предсердия, так и желудочка. Диастолическое действие вызывает замедление сердечной деятельности и лучшее наполнение сердца, а систолическое — более полное и энергичное опорожнение его.⁵ В результате этого получается увеличение пульсового и минутного объема, застоявшаяся кровь выкачивается до нормы, и сердце становится способно выбрасывать в единицу времени объем жидкости, соответствующий притоку к сердцу крови (рис. 42).

¹ R. Kohn u. B. Costopanagiotis, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, Bd. 169, S. 146.

² Weese u. Wiegand, Medizin u. Chemie, II, I. G. Farben, 1934; о соотношениях между связыванием гликозидов наперстянки и протеканием крови через венечные сосуды см. Kohn и Costopanagiotis, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, Bd. 171, S. 151; Bd. 170, S. 226; Kohn, ibid., 1933, Bd. 173, S. 341; Lendle, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, Bd. 169, S. 585; далее: Wiethaup, ibid., 1932, Bd. 168, S. 554.

³ J. Méhes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 176, S. 141.

⁴ J. Méhes u. F. Peter, ibid., S. 226.

⁵ Boehm, Pflüg. Arch., 1875, Bd. 5; Schmiedeberg, Beiträge zur Physiologie, Festschrift für C. Ludwig, Leipzig 1875; Williams, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1880, Bd. 13.

При действии
сос. поршень ко
опускается ни
то благодаря б
и сильнее *).
Это необыч
усиления рабо
начал наперстя
ментально пока
бленных серде
опыты, произве
денных лягуше
ружили, что ст
заметно усилил
ного сердца, д
вания на изоли
щихся сердцах
что изометриче
сердце под вли
выбрасывает с
большим давл
на сердцах, н
ность которых
ствие уменьше
питательной
или же уретан
фантин может
работу сердца
выше. На сер
парате кролик
зять, что гелле
у хорошо раб
зывает только
ние работы, а
значительное
риальное давл
уровне венозн
изменном соп
под воздействи

¹ Dreser
Zeitschr. f. Bie
² W. Stra
исследованиях
S. 331; а также
и. A. Jürgens
и. Orosz, 192
S. 304.
³ Vossk,

При действии наперстянки сердце работает как поршневый насос, поршень которого при каждом ходе поднимается выше, а затем опускается ниже, быстрее и сильнее (правильнее было бы сказать, что благодаря большему ходу поршня насос работает полнее, быстрее и сильнее *).

Это необычайно ценное для усиления работы сердца действие начал наперстянки можно экспериментально показать только на ослабленных сердцах. В то время как опыты, произведенные на неповрежденных лягушечьих сердцах, обнаружили, что строфантин не может заметно усилить работу нормального сердца,¹ дальнейшие исследования на изолированных сокращающихся сердцах лягушек показали, что изометрически сокращающееся сердце под влиянием строфантина выбрасывает свое содержимое под большим давлением;² в опытах на сердцах, нормальная деятельность которого нарушена вследствие уменьшения содержания (в питательной жидкости) кальция или же уретанового наркоза, строфантин может поднять упавшую работу сердца до нормы, но не выше. На сердечно-легочном препарате кролика можно было доказать, что геллебореин (Helleborein) у хорошо работающего сердца вызывает только небольшое повышение работы, а у ослабленного — значительное увеличение ее.³ Артериальное давление, при постоянном уровне венозного притока и при неизменном сопротивлении, возросло под воздействием геллебореина с

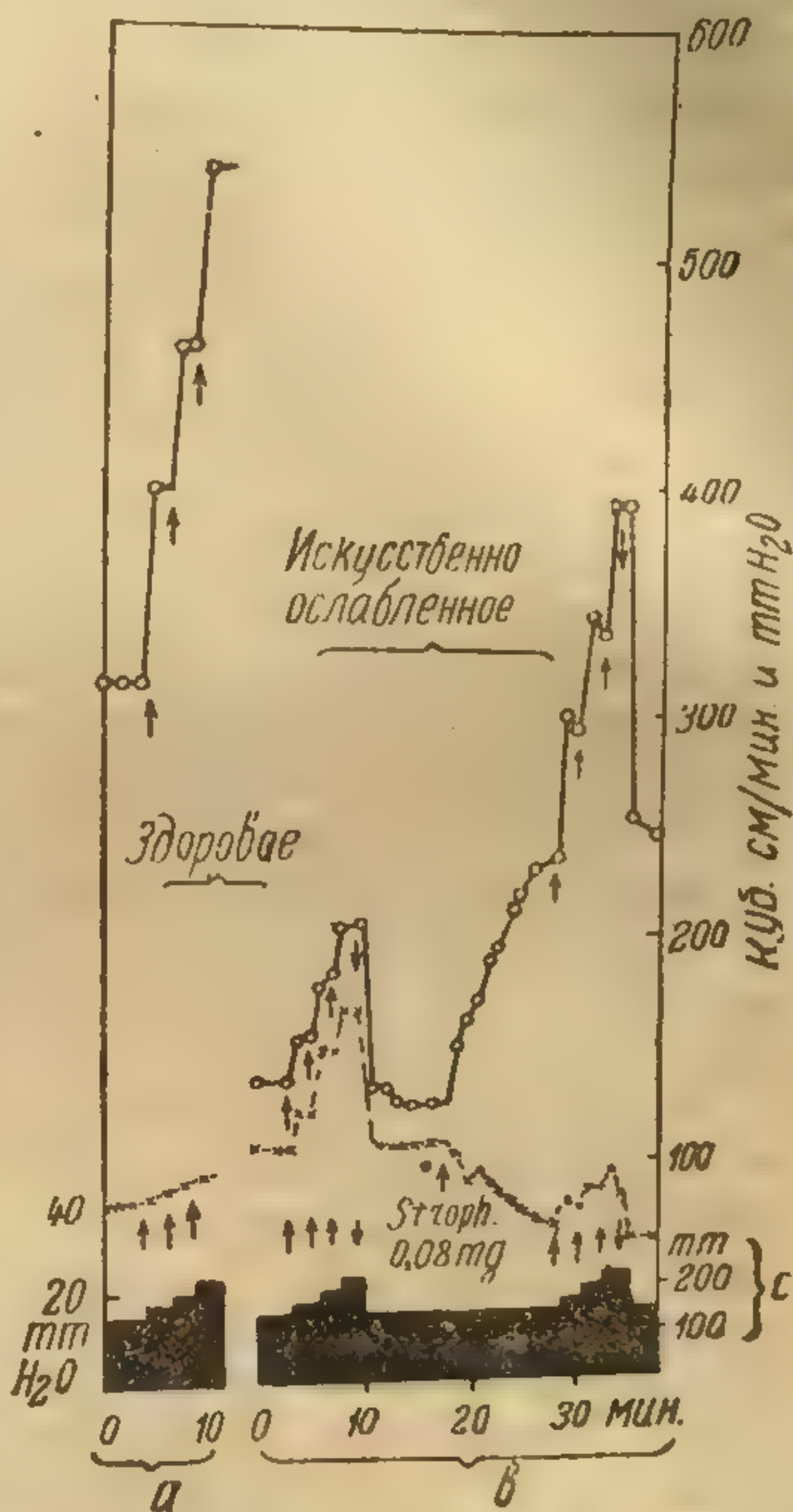


Рис. 42. Влияние притока крови на работу сердца.

Действие строфантина: а — здоровое сердце; б — работа ослабленного сердца; с — высота питающего сосуда с кровью (по Trendelenburg'у с сотрудниками, D. med. Woch. 1928, Nr. 40). ■ приток крови, о—о—о минутный объем; xxx давление в предсердии.

¹ Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1887, Bd. 24, S. 221; O. Frank, Zeitschr. f. Biologie, 1895, Bd. 32, S. 370.

² W. Straub, Sitz-Ber. d. physik.-med. Ges., Würzburg 1908. О новых исследованиях наперстянки — IV Fortbildungslehrgang в Bad Nauheim, 1929, S. 331; а также Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1905, Bd. I, S. 489; E. Geiger u. A. Jarisch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 94, S. 52; Geiger u. Grosz, 1926, Bd. III, S. 32; далее: Jarisch, Erg. d. ges. Med., Bd. 2, S. 304.

³ Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1898, Bd. 41.

29 мм на 80 мм Hg; точно так же дигитоксин в опытах на изолированном по L a n g e n d o r f'у сердце кошки вызывает более сильное систолическое укорочение с усилением сокращений обоих желудочков.¹ Исследования, проведенные на изолированных по L a n g e n d o r f'у сердцах и на старлинговском сердечно-легочном препарате кошек и собак,² показали также повышение изометрических максимумов давления под влиянием строфантина, а кроме того увеличение диастолического наполнения при постоянном давлении венозного притока и увеличение пульсового объема. Повышение давления в желудочках сердца под влиянием наперстянки происходит быстрее, что выражается более крутым подъемом кривой во время систолического периода. Выбрасывание сердцем крови при той же высоте аортального давления также происходит быстрее и при более высоком максимальном систолическом давлении. Следовательно не только при изометрическом сокращении (напряжение без изменения объема), но и при изотонической работе сердца (изменение объема при постоянном давлении) напряжение мышечных элементов совершается под влиянием строфантина сильнее и быстрее.³ Мышечные волокна Пуркинье подвергаются воздействию сердечных гликозидов так же, как работающие мышцы сердца.⁴

Вычисленная на основании этих измерений *работа сердца*, равная приблизительно произведению пульсового объема на давление, которое преодолевается при выбрасывании крови, *увеличивается под действием наперстянки в $2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ раза.*⁵ При жизни сокращение сердца не бывает только изометрическим или только изотоническим. Лишь во время периода напряжения, пока закрыты артериальные и венозные клапаны, содержимое желудочков находится под давлением, без того, чтобы сердце могло опорожниться от своего содержимого, что соответствует изометрической фазе. Период же выбрасывания крови желудочками, когда открываются аортальные и пульмональные клапаны, соответствует приблизительно изотонической фазе. *Под влиянием наперстянки время напряжения значительно сокращается и во время периода изгнания опорожнение также происходит быстрее, хотя сердце и выбрасывает при этом больший объем крови (увеличение ударного объема *).*

¹ B r a u n u. M a g e r, Sitz.-Ber. d. Kais. Akad. d. Wissenschaft, Wien 1899, Bd. 108.

² M a g n u s u. S o w t o n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 63, S. 255; de H i e r, Pflüg. Arch., 1912, Bd. 148, S. 1 u. 370; B i i l s m a u. R o e s s i n g h, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 94, S. 264.

³ W i g g e r s, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1927, vol. 30, p. 251; см. также S a n d e r s, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 125, S. 358; de H e e r, см. выше, u. W. S t r a u b, Sitz.-Ber. d. physik. med. Ges. zu Würzburg, 1907, S. 85.

⁴ I s h i h a r a a. E. P. P i c k, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 29; ср. также M. W a c h s t e i n, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1931/32, Bd. 79 u. 83.

⁵ G o t t l i e b u. M a g n u s, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1903, Bd. 51, S. 30.

С таким толкованием согласуются и опыты *Cushny*¹ на кошках и собаках при неповрежденном круге кровообращения; он измерял плетизмографическим прибором, кардиометром, количество крови, выбрасываемое желудочками, и нашел, что ее количество при каждом сокращении в первой стадии действия наперстянки значительно увеличено. Увеличение пульсового объема при этих опытах на несомненно поврежденных сердцах происходило, как это можно было обнаружить графически, за счет усиления систолического сокращения, величина же диастолы увеличивалась лишь очень незначительно.

Более сильному систолическому сокращению соответствовало постепенно возрастающее уменьшение желудочков, даже в случаях растяжения сердечной мышцы, которое наблюдается у человека в качестве функционального расширения сердца после повторных напряжений при спорте, на военной службе и т. д. Такое сердце может под влиянием наперстянки в относительно короткое время снова достичь своей нормальной величины и напряжения, между тем как при одном лишь оберегании сердца от усиленной работы для этого нужно во много раз больше времени.²

Дальнейшее улучшение работы сердечной мышцы наперстянкой проявляется в *понижении давления в полых венах или давления в правом предсердии при одновременном увеличении минутного объема*, как это было доказано для сердец с искусственно вызванной недостаточностью на сердечно-легочном препарате кошки или собаки.³ В то время как терапевтические дозы строфантина или совсем не оказывают влияния или же действуют очень слабо на венозное давление и минутный объем нормального сердца, при ослабленном сердце строфантин понижает давление в правом предсердии и одновременно может удвоить минутный объем (рис. 42).

2. Под влиянием действующих начал наперстянки, кроме обусловленного механическими причинами замедления сердцебиений, в связи с увеличением работы сердечной мышцы (*увеличение диастолы, усиление систолы и увеличение наполнения*), развивается еще замедление пульса (от воздействия дагитилиса на тормозной аппарат). Терапевтическое влияние его так же благоприятно, как и повышение работоспособности сердечной мышцы, в особенности при слишком быстрой и неправильной деятельности желудочков, и принадлежит к первым и наиболее важным результатам действия наперстянки при применении ее у постели больного. Подобно тому как увеличение работы сердца под воздействием наперстянки может быть ясно обнаружено ранее всего на сердцах, работоспособность которых понижена — и *вагусоподобное* действие наперстянки всего сильнее

¹ *Cushny*, Heart 1910/11, vol. 2, p. 1; далее *Cushny*, *Morris* A. Silberberg, *ibid.*, 1912/13, vol. 4, p. 33; Münch. med. Woch., 1913, Nr. 16; см. также A. K. *Cushny*, The Action and Uses in Medicine of Digitalis and its Alkalies, London 1925.

² R. Kaufmann u. H. H. Meyer, Med. Klin., 1917, Nr. 44/45 (Клиническое наблюдение); H. Mies, Zeitschr. f. Kreislaufforschung, 1931, Bd. 23, Ausg. 5. Опыты на кроликах после выключения регуляторов кровяного давления.

³ Plaut, Journ. of Pharm., 1914, vol. 5, p. 603; P. Trendelenburg, с. сотр., D. med. Woch., 1928, Nr. 40.

появляется на сердцах, сокращающихся учащенно или аритмично, у которых уже малая доза быстро ведет к замедлению и урегулированию пульса. На здоровое сердце, работающее при нормальном ритме, такое количество наперстянки не оказывает действия, и только ядовитые дозы понижают частоту сердцебиений ниже нормы. Это замедление *сердцебиений*, обусловленное *возбуждением n. vagi* и проявляющееся также и на сердцах холонокровных, у млекопитающих может быть так сильно выражено в первой стадии действия наперстянки, что эту стадию называют «вагусным этапом». ¹ T r a u b e ² считал это вагусное замедление пульса самым важным с терапевтической точки зрения ценным действием наперстянки и поэтому рассматривал наперстянку главным образом как успокаивающее сердечное средство. Этот стадий замедленной и усиленной сердечной деятельности часто является целью терапевтического воздействия и поэтому может быть назван собственно *терапевтическим*.

Усиление вагусного торможения при действии терапевтических доз наперстянки имеет две точки приложения. Экспериментально можно показать, что замедление пульса должно быть отнесено главным образом на счет *возбуждения центра n. vagi*, ³ так как оно в своей большей части выпадает после ваготомии или выключения центральной нервной системы. Это замедление, вероятно, только отчасти вызывается *прямым* возбуждением центра блуждающего нерва, частью же зависит от *рефлекторного* возбуждения того же центра через *sinus caroticus* и депрессорные нервы. Остающееся после перерезки *n. vagi* замедление от наперстянки можно *снять только атропином*, а потому очевидно, что его исходный пункт находится в сердечных окончаниях *n. vagi* или в подчиненных им частях возникновения и проведения возбуждения. Так как во время действия наперстянки всякое возбуждение блуждающего нерва дает более сильный и более длительный эффект, это замедление сердца от наперстянки повидимому зависит от *повышения возбудимости к тормозящим влияниям заложенных в синусе центров возникновения возбуждения*. ⁴

Больное человеческое сердце обладает поразительно высокой чувствительностью к возбуждениям *периферического* сердечного блуждающего нерва и поэтому во многих случаях на нем особенно сказывается отрицательно хронотропное и отрицательное дромотропное действие наперстянки на *n. vagus*, в то время как *центральное действие* ее на

¹ C u s h n y, Journ. of exp. Med., 1897, vol. 2, p. 233; C u s h n y a. Yu, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1925, vol. 26; далее K o c h m a n n, Arch. de Pharmacod. et de Thér., 1906, vol. 16, p. 221; 1903, vol. 19, p. 327, а также T. L e w i s, D r u r y a. H i e s e n, Heart 1921/22, vol. 9, p. 21; K. J u n k m a n n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, vol. 96, p. 76.

² L. T r a u b e, Ges. Beiträge z. Physiol. u. Pathol., Berlin 1871, Bd. I, S. 190.

³ Ср. A c k e r m a n n, D. Arch. f. kl. Med., 1873, Bd. II; C u s h n y, см. выше; K o c h m a n n, см. выше.

⁴ B o e h m, Pflüg. Arch. 1872, Bd. 5; R o t h b e r g e r u. W i n t e r b e r g. Pflüg. Arch., 1910, Bd. 132, S. 233; далее H e n r i j e a n e t H o n o r é, Bull. Acad. méd. Belge, 1909, vol. 23, p. 363 (об адонидине); B e c o e t D o s s i n, Arch. int. de Pharm. et de Thér., 1921, vol. 25, p. 255 (об Apocynum cannabin.); V. T a b o r a, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1906, Bd. 3.

блуждающий нерв вряд ли проявляет себя при небольших терапевтических дозах в качестве причины замедления пульса; о таком действии наперстянки может идти речь только при более длительном ее применении или после больших доз. Может быть недостаточное кровоснабжение венечных сосудов и недостаточное снабжение кислородом гипертрофированного, функционально слабого сердца является причиной повышенной возбудимости концевых аппаратов *n. vagi*.¹

Уже Traube² нашел уменьшение вагусной брадикардии после ваготомии, и большинство более поздних авторов, как Klug,³ Askermann,⁴ Cushman,⁴ Green и Peeler⁵ искали единственную причину замедления биений сердца действующими началами наперстянки в прямом возбуждении центра *n. vagi*; однако уже A. B. Meyer и Schmanн указывали на то, что замедление пульса обычно сопровождается повышением кровяного давления и, может быть, им и вызывается. I. F. Heymans и C. Heymans,⁶ которые не могли обнаружить прямого возбуждения центра сердечного *n. vagi* веществами наперстянки при изолированном пропускании крови через переживающую голову собаки, считали причиной замедления пульса вызываемый повышением кровяного давления рефлекс на *n. vagus*, который, по H. E. Hering'у,⁷ C. Heymans'у⁸ и P. Regniers'у,⁹ возникает в *sinus carotis* и аортальной дуге. После удаления нервов *sinus caroticus* у собаки больше не может быть вызвана наперстянкой центральная рефлекторная брадикардия. Заслуживает внимания тот факт, что, по клиническим наблюдениям, после наперстянки опыт с надавливанием на *n. vagus*, который, по Hering'у, надо рассматривать как каротидно-синусный рефлекс (стр. 379, рис. 39), дает более сильный эффект.¹⁰ У холоднокровного, например у черепахи, удастся, однако, по наблюдениям Green и Peeler,¹¹ вызвать замедление биений сердца пропусканием через голову растворов наперстянки.

То, что вагусное замедление сердцебиений зависит не от одного только повышения артериального давления, доказывают упомянутые опыты Böhm'a, W. Straub'a, Kochmann'a, v. Tabora, а также Rothberger'a и Winterberger'a, отмечающих повышение чувствительности под влиянием наперстянки синусного аппарата, в котором возникают импульсы возбуждения *n. vagi*. Эти авторы указывают также на то, что брадикардия от наперстянки у животных с высоким тонусом *n. vagi*, например у собак и кошек, более выражена, чем у животных со слабой чувствительностью блуждающего нерва (правильнее — с низким его тонусом *), например у кроликов.¹² Далее, важно отметить, что замедление пульса от наперстянки проявляется и при низком кровяном давлении,

- ¹ E. Edens, Digitalisbehandlung, Berlin-Wien 1916.
- ² Traube, Z. Physiologie d. vitalen Nervencentren, Allg. med. Centr.-Zeitung, 1863, Nr. 97 u. 98; далее Ges. Beitr. z. Path. u. Physiol., Bd. I, S. 190 u. 252.
- ³ Klug, Arch. f. Anat. u. Physiol. (Phys. Abt.), 1880, S. 457.
- ⁴ См. прим. 1 на стр. 462.
- ⁵ Green и Peeler, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1915, vol. 7, p. 591.
- ⁶ I. F. Heymans и C. Heymans, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 29, p. 203.
- ⁷ H. E. Hering, Die Carotissinusreflexe auf Herz und Gefäße (Рефлексы *sin. caroticus* на сердце и сосуды), Theodor Steinkopf, Dresden u. Leipzig 1927.
- ⁸ C. Heymans, Le sinus carotidien, Monographie de la Revue belge des Sciences médicales, 1929, vol. 5, № 6/7.
- ⁹ P. Regniers, Comptes rendus Soc. biol., 1929, vol. 101, p. 159.
- ¹⁰ Weil, D. Arch. f. klin. Med., 1916, Bd. 119; Pongs, ibid., Bd. 123; Fahrenkamp, ibid., Bd. 120, S. 1; Erg. inn. Med., 1924, Bd. 6, S. 119.
- ¹¹ Green и Peeler, Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1915, vol. 7, p. 591.
- ¹² W. Straub, см. раньше.

на что указывал уже T r a u b e, а у человека оно, как правило, начинается даже без повышения кровяного давления.¹

Повышенная восприимчивость концевых аппаратов *n. vagi* в сердце уже к малым дозам наперстянки, вместе с центральным возбуждением блуждающего нерва после больших доз, вызывают, независимо от их действия на сократимость и тонус сердца, изменения в возникновении и проведении возбуждений. Они состоят в том, что периоды возникновения возбуждения в синусе удлиняются, следовательно частота возникновения возбуждений в ведущих частях сердца уменьшается, благодаря чему замедляется ритм желудочка. Далее, при развивающемся действии наперстянки затрудняется и проведение от предсердия к желудочку, вследствие чего он сокращается реже (отвечая не на все, а лишь на более сильные импульсы, исходящие из предсердий; см. стр. 466*), часто вдвое реже по сравнению с предсердием, и эта половинчатость (*Halbierung*) может при подходящей дозировке сохраняться долго.² После больших доз наперстянки (при здоровом сердце*) или (после терапевтических доз*) у сердечных больных с нарушенным уже проведением возбуждения, при так называемом частичном сердечном блоке, может быть полностью подавлено проведение возбуждения от предсердия к желудочку, подобно тому как это бывает при возбуждении *n. vagi*. При этом получается «полный сердечный блок», состоящий в прекращении проведения всех возбуждений от предсердия к желудочку, так что работа желудочков может происходить только вследствие пробуждения к деятельности автоматических возбуждений в желудочках. Ввиду этого терапевтически целесообразно стремиться вызвать только частичную задержку перехода на желудочек более слабых, обычно очень частых возбуждений, с тем, чтобы у желудочков наступали лишь более сильные и более редкие сокращения. Такое ослабление импульсов и затруднение проведения их,³ развивающиеся в результате центрального возбуждения и повышенной периферической возбудимости *n. vagi* под воздействием наперстянки, является важной стороной лечебного ее действия при многочисленных расстройствах, вызванных недостаточностью сердца. Часто и неправильно быющее, функционально слабое сердце благодаря одному только замедлению его ритма становится работоспособным вне зависимости от действия наперстянки на самую сердечную мышцу.

В то время как оптимум работы сердца соответствует нормальному числу его сокращений, при ненормально частой работе сердца у сердечного больного не может происходить полного диастолического расширения, необходимого для достаточного наполнения желудочков. Объясняется это тем, что при начале новой систолы предшествовавшая диастола еще не достигла своего максимума и, в зависимости от частоты ритма, сохраняется еще больший или меньший остаток систо-

¹ A. Fränkel, Münch. med. Woch., 1905, S. 1537.

² W. Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1901, Bd. 45, S. 346.

³ E. Schellong, Kl. Woch., 1929, Nr. 41.

лического сокращения, допускающий лишь небольшое наполнение желудочка.¹ Особенно тяжело нарушается работа сердца в том случае, когда при очень большой частоте, так называемой *критической* частоте, составляющей приблизительно 160 ударов, систола предсердия, вследствие удлинения времени проведения, совпадает с систолой желудочка, соответствующей предыдущему сокращению предсердия. При этом кровь из предсердия не может поступить в желудочек, так как вследствие одновременной с предсердиями систолы желудочков митральные клапаны закрыты, что вызывает «закупорку» предсердий (*Vorhofpropfung* по *Wenckebach*), и содержимое предсердий выбрасывается обратно в вены (*волны закупорки* на флебограмме).² При таких аномалиях последовательности сокращений (предсердий и желудочков *) пульсовой и минутный объем должны претерпевать значительное ухудшение, вызывающее тяжелые расстройства кровообращения. Поэтому всякое замедление частоты сокращений сердца наперстянкой будет (при таких расстройствах) обуславливать лучшее диастолическое наполнение с увеличением пульсового и минутного объемов и с усилением венозного кровообращения. Кроме того, сердечная мышца использует при этом свою способность к сокращению полнее, а вследствие удлиненных пауз — и экономнее.

По *Cushny*³ замедление пульса у сердечных больных зависит отчасти от вызываемого наперстянкой улучшения функции мышцы, так как во многих случаях ускорение пульса является результатом слабости сердечной мышцы. Поэтому наперстянка в терапевтических дозах понижает повышенную частоту только до нормы, но не ниже.⁴ Однако не всегда улучшение мышечной деятельности сердца идет рука в ногу с замедлением пульса. Можно доказать как на опыте на животном, так и у сердечно-больного человека, что весьма малая доза наперстянки, ясно повышающая мышечную силу сердца и изменяющая распределение крови, еще не уменьшает заметно частоты пульса.

3. Следующее терапевтически очень важное действие гликозидов наперстянки состоит в *регулирующем влиянии их на ритм сердечных желудочков, наступающем независимо от тормозящего действия. Это действие наблюдается также и на атропинизированном сердце.* Состоит оно в том, что проведение возбуждения между предсердиями и желудочками замедлено, благодаря чему слишком многочисленные возбуждения в предсердии, образующиеся в нем при болезненных состояниях, только частично передаются желудочку, так что он отвечает лишь на немногие доходящие до него возбуждения предсердия медленными, сильными и правильными сокращениями. Это замедление аурикуло-вентрикулярного проведения возбуждения, которое

¹ O. Frank, Zeitschr. f. Biol., 1901, Bd. 41, S. 1; Hoffmann, Pflüg. Arch., 1901, Bd. 84, S. 130.

² Wenckebach, D. Arch. f. kl. Med., 1910, Bd. 101, S. 402.

³ Cushny, Münch. med. Woch., 1913, Nr. 16; Cushny, Morrisa. Silberberg, Heart 1912, vol. 4.

⁴ Gottlieb, Med. Klin., 1906, Nr. 37, u. 1913, Nr. 50; Joseph, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1913, Bd. 73, S. 81; далее Edens, Die Digitalisbehandlung (Лечение наперстянкой), Berlin-Wien, 1916.

⁵ V. Tabora, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1906, Bd. 3, S. 499; Cushny, Morrisa. Silberberg, Heart, 1912, vol. 4, p. 33.

может быть объяснено удлинением рефрактерной фазы в проводящих путях под влиянием наперстянки, бывает выражено на электрокардиограмме удлинением интервала между зубцами *P* и *R*.

В то время как в норме у человека этот интервал составляет в среднем 0,2 секунды, он может быть продлен под влиянием гликозидов наперстянки до 0,3 секунды и больше и даже может перейти в полный перерыв проведения. Разбавившееся выше косвенно вызванное затруднение аурикуло-вентрикулярного проведения вследствие центрального или периферического возбуждения *n. vagi* под влиянием наперстянки качественно отличается от прямого действия наперстянки на систему, проводящую возбуждение, в том отношении, что под влиянием зависящего от *n. vagi* снимаемого атропином воздействия, рефрактерная фаза не удлиняется, а укорачивается. Ставшие под влиянием *n. vagi* менее чувствительными пути проведения возбуждения проводят к желудочку и многочисленные и быстрые, но по большей части слабые возбуждения, на которые желудочек не реагирует. Если прямо вызванное действующими началами наперстянки замедление проведения возбуждения может произойти без косвенного влияния *n. vagi*, все-таки представляется вероятным, что это действие наперстянки усиливается возбуждением блуждающего нерва.¹ Неосторожное применение наперстянки может поэтому и здесь привести к полному сердечному блоку. Отсюда вытекает клинически установленный вывод, что случаи *arythmiae perpetuae* с очень частым пульсом желудочка дают при лечении наперстянкой хороший прогноз, между тем как при угрожающем сердечном блоке, когда наблюдается *мерцание предсердий с медленным пульсом желудочка*, имеющееся расстройство работы сердца может еще усиливаться под влиянием действия наперстянки, проявляющегося в том же направлении² (рис. 44, стр. 469).

На сердце лягушки можно также доказать механографическими и электрографическими методами удлинение времени атриовентрикулярного проведения с выпадением систол желудочка,³ но при этом надо учитывать то обстоятельство, что вместе с изменением возбудимости проводящего пути происходит изменение возбудимости и мускулатуры желудочка.⁴ По *Sakai*,⁵ у нормальной собаки наперстянка замедляет не только проведение из предсердия в желудочки, но также и проведение возбуждения в предсердиях. Это замедление наблюдается и на изолированном сердце теплорного, сохраняясь и после атропинизации.

¹ Th. Lewis, Amer. Journ. med. Sciences, 1922, vol. 164, p. 157; S. de Boer, Verh. D. Pharm. Ges., 1921.

² Fahrenkamp, D. Arch. f. kl. Med., 1916, Bd. 120, S. 1; Weil, ibid., 1916, Bd. 119, S. 39; см. также Fahrenkamp, Erg. ges. Med. изд. Brugsch, 1924, Bd. 6, S. 99.

³ A. Fröhlich u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 84, S. 250; Ch. Laubry et L. Deglande, Comptes rendus Soc. Biol., 1924; vol. 91, p. 1236.

⁴ W. Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1901, Bd. 45, S. 346; см. также W. Straub, Handb. exp. Pharm., 1924, Bd. 2/2, S. 1355.

⁵ v. Tabora, см. выше, u. T. Lewis, A. N. Drury a. C. Iliescu, Heart 1921, vol. 9, p. 21; далее Sh. Sakai, Mitt. d. med. Fak. d. Univ. Tokyo, 1918, Bd. 19, S. 245.

В то время как прямое действие наперстянки, выражающееся в торможении атриовентрикулярного проведения возбуждения, является главным фактором, дающим хороший результат в отношении ритмической работы желудочка, прямое действие наперстянки изменяет работу предсердий лишь в той мере, в какой, как уже ранее указывалось, усиливается тонус предсердий, что противодействует их (ненормальному *) растяжению. На собственный ритм предсердий (гетеротопное возникновение возбуждения!) наперстянка оказывает, как правило, слабое влияние. При болезненном состоянии, например, когда выключен центр нормального возникновения возбуждений в синусе и когда благодаря этому сильно повышена возбудимость гетеротопных мест возбуждения в предсердии, уже сам по себе ускоренный ритм предсердий (тахисистолия предсердий) может под воздействием терапевтических или токсических доз наперстянки стать столь частым, что тахисистолия предсердий переходит в их трепетание, а трепетание в мерцание.

Это повышение наперстянкой частоты ритма предсердий, не регулируемого синусом, вероятно зависит от вызванного раздражением п. vagi — укорочения рефрактерной фазы, потому что одно раздражение блуждающего нерва превращает, по наблюдениям Rothberger'a¹ и Winterberg'a, трепетание в мерцание, при котором число сокращений, по опытам на животных Lewis'a,² может повыситься с 400—600 до 1000—3000 в минуту; по Wilson'y³ давление на bulbus также может увеличить частоту сокращений при трепетании.

Такое изменение работы сердца особенно часто встречается при состояниях, которые прежде обозначали как *delirium cordis*, а теперь объединяют под названием *arythmia perpetua* или *pulsus irregularis perpetuus*.⁴ В этих случаях имеет место не первичное поражение сократительной способности желудочков, как при нарушении компенсации гипертрофированного или мышечно недостаточного сердца, но тяжелые расстройства темпа возникновения возбуждения в предсердии с появлением многочисленных гетеротопных возбуждений, что выражается тахисистолией предсердий, трепетанием и мерцанием их. При этом нормальное место возникновения возбуждения — синусный узел — длительно выключен. Эта последняя сторона *arythmiae perpetuae* коренным образом отличает ее от других экстрасистолических аритмий.⁵ Кроме необычайно ускоренной деятельности предсердий, могущей достичь частоты в 200—500 сокращений в минуту, имеется более или менее высокая степень нарушения проведения, обычно с ускоренным и неправильным ритмом желудочков. Поэтому

¹ Rothberger, Erg. d. Physiol., 1931, vol. 32, S. 702 u. ff.; далее Rothberger u. Winterberg, Pflüg. Arch., 1910, Bd. 131, 132 u. 135; ibid., 1911, Bd. 141, S. 343 u. Bd. 142, S. 461.

² Th. Lewis, Heart 1914, vol. 5, p. 247; Lewis a. Drury, ibid., 1923, vol. 10, p. 179, и Journ. of. Physiol., 1920, vol. 54.

³ Wilson, цит. по Rothberger'y, см. выше.

⁴ E. F. Rothberger u. Winterberg, Wien. kl. Woch., 1909, S. 839 u. 1792; 1914, S. 651, а также Pflüg. Arch. 1914, Bd. 160, S. 42.

⁵ K. Fahrenscamp, Erg. d. ges. Med., 1924, Bd. 6, S. 99. (Недостаточность сердца и кровообращения), Dresden 1931.

для таких форм аритмии характерно значительное несоответствие между этими очень ускоренными и совершенно неправильными, часто неэффективными сокращениями сердца и ощутимыми на лучевой артерии пульсовыми ударами (появление дефицита пульса).¹ Ввиду того, что проводящие пути сердца у человека могут передать в минуту едва ли больше чем 250—300 возбуждений от предсердия к желудочку, последний защищен от влияния импульсов самого частого ритма предсердий, но понятно, что и на остальные (доходящие

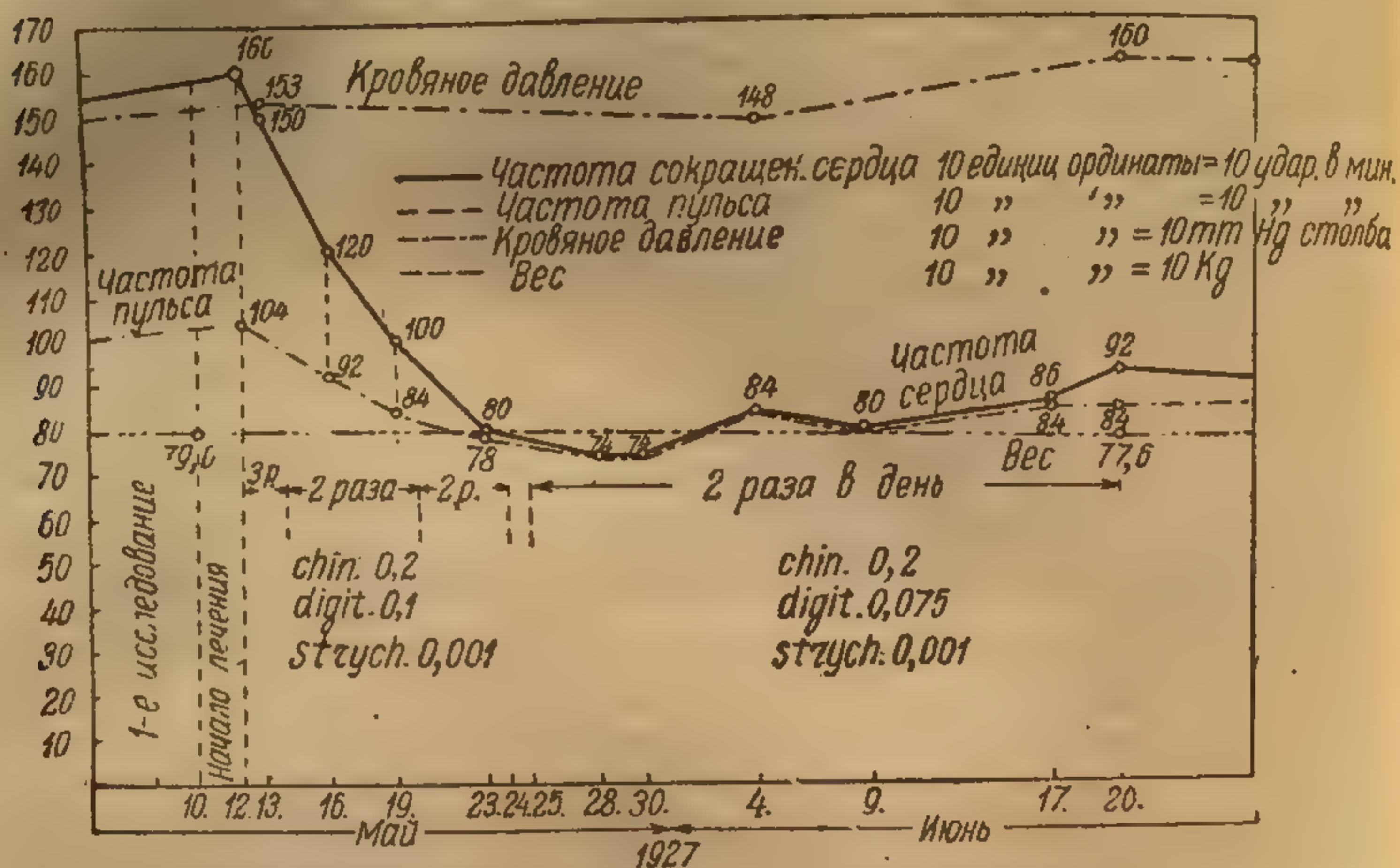


Рис. 43. Влияние лечения наперстянкой при мерцании предсердий, понижение и конец «дефицита пульса» (по Wenckebach¹).

до желудочка) слишком частые импульсы предсердия желудочек может отвечать только неполными, а потому неэффективными для работы сердца сокращениями. Лечение наперстянкой, как уже указывалось, не устраняет тахисистолии, даже иногда повышает ее до мерцания предсердий, но наперстянка затрудняет проведение возбуждения и тем самым уменьшает число возбуждений, доходящих до желудочка из предсердия.² Даже небольшие дозы наперстянки иногда в состоянии вызвать замедление и ясно выраженное урегулирование ранее

¹ Wenckebach, Herz- u. Kreislaufinsuffizienz, Dresden 1931.

² Cp. Fahrenkamp, D. Arch. f. kl. Med., 1913, Bd. 112, S. 302; D. Gerhardt, ibid., 1916, Bd. 118, S. 529; Weil, ibid., 1916, Bd. 119, S. 39; а также Wenckebach u. Winterberg, Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung (неправильная сердечная деятельность и ее клиническое значение). Leipzig—Berlin 1927; R. Kaufmann u. C. J. Rothberger, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1917—1922, Bd. 5, 7, 9, 11 и 29; также Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 97.

аритмичного и сильно ускоренного пульса желудочков. Ввиду того, что слишком быстрая и неправильная деятельность желудочков малопригодна для сердца как двигателя кровообращения (потому что при этом уменьшается число сильных сокращений), благоприятное действие наперстянки в таких случаях обусловлено уже одним вызываемым ею замедлением пульса, благодаря чему также устраняется и дефицитный пульс (рис. 43 и 44).

В некоторых случаях *arythmia perpetua* наблюдается уже после очень малых доз наперстянки ослабление ненормальных возбуждений в предсердиях и в то же время затруднение проведения возбуждения. Объясняется это тем, что здесь одновременно имеет место повышенная возбудимость сердечного аппарата п. vagi. И раздражение блуждающего нерва в опыте на животных, и надавливание на шею в области синуса у человека ослабляет гетеротопные возбуждения в предсердии и препятствует переходу их на желудочки. Следовательно эти воздействия оказывают при *arythmia perpetua* такое влияние в течение короткого срока, какое наперстянка — в течение долгого. Особо сильно выраженная возбудимость тормозного аппарата, проявляющаяся во многих случаях тахисистолии предсердий в опытах с надавливанием на sinus caroticus, делает понятным,



Рис. 44.

Сверху — мерцание предсердий с тахикардией — «*arythmia perpetua*»; внизу — под воздействием наперстянки высокая степень брадикардии. Струнный гальванометр, III отвед. Время $\frac{1}{50}$ сек.

аритмичного и сильно ускоренного пульса желудочков. Ввиду того, что слишком быстрая и неправильная деятельность желудочков малопригодна для сердца как двигателя кровообращения (потому что при этом уменьшается число сильных сокращений), благоприятное действие наперстянки в таких случаях обусловлено уже одним вызываемым ею замедлением пульса, благодаря чему также устраняется и дефицитный пульс (рис. 43 и 44).

В некоторых случаях *arythmia perpetua* наблюдается уже после очень малых доз наперстянки ослабление ненормальных возбуждений в предсердиях и в то же время затруднение проведения возбуждения. Объясняется это тем, что здесь одно временно имеет место повышенная возбудимость сердечного аппарата п. vagi. И раздражение блуждающего нерва в опыте на животных, и надавливание на шею в области синуса у человека ослабляет генераторные возбуждения в предсердии и препятствует переходу их на желудочки. Следовательно эти воздействия оказывают при *arythmia perpetua* такое влияние в течение короткого срока, какое наперстянка — в течение долгого. Особо сильно выраженная возбудимость торсионного аппарата, проявляющаяся во многих случаях тахисистолии предсердий в опытах с надавливанием на sinus coticus, делает понятным,

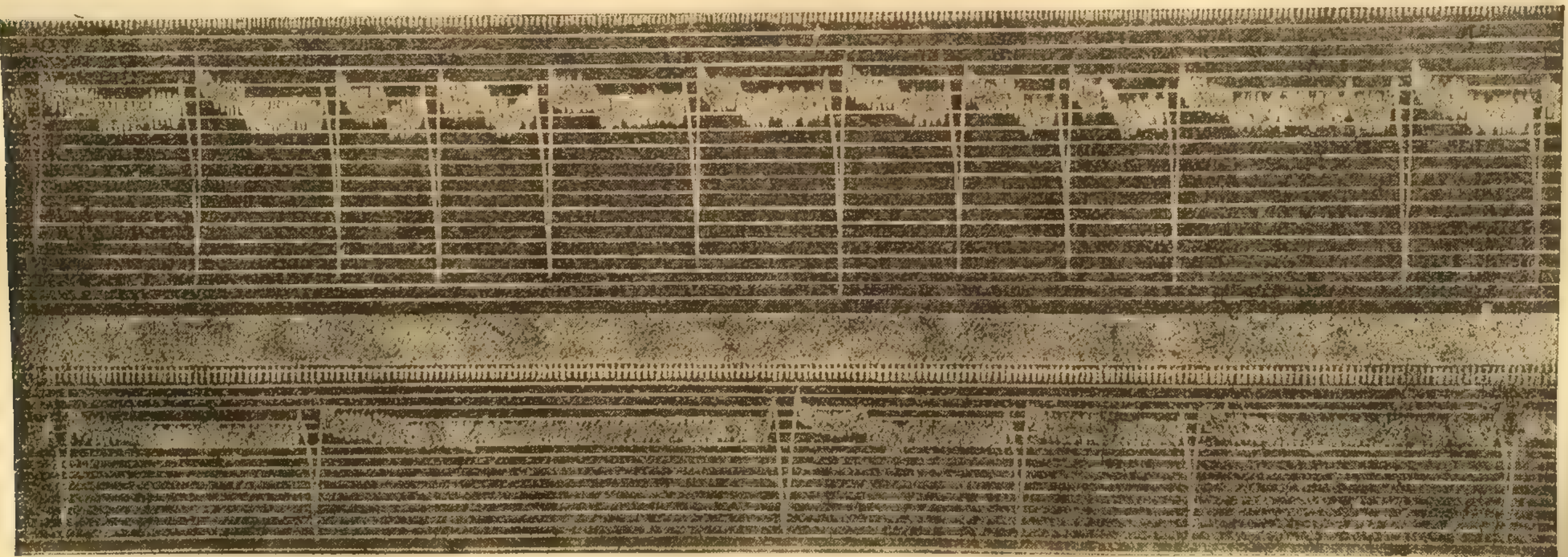


Рис. 44.

Сверху — мерцание предсердий с тахикардией — «*arythmia perpetua*»; внизу — под воздействием наперстянки высокая степень брадикардии. Струнный гальванометр, III отвед. Время $\frac{1}{100}$ сек.

что такие сердца проявляют повышенную чувствительность и к наперстянке. Ввиду этого действие наперстянки, подобно действию *p. vagi*, проявляется гораздо сильнее, вызывается меньшими дозами и быстрее ведет к замедлению пульса, чем при действии на сердце с нормальным ритмом или экстрасистолической аритмией.

Электрическим раздражением предсердия можно вызвать совершенно неkoordinированные и необычно быстро следующие друг за другом сокращения отдельных мышечных пучков. Хотя при этом предсердия не в состоянии вполне опорожниться от своего содержимого, но все же их деятельность сохраняется настолько, что ее достаточно для поддержки кровообращения. Мерцание предсердий может длиться часами.

Кривая пульса у собаки во время мерцания предсердий, как это впервые отметили *Cushny* и *Edmunds*,¹ очень похожа на кривую пульса *a. radialis*, которую находят у человека во многих случаях *delirium cordis*. *Rothberger* и *Winterberg*² и *Lewis*³ показали, что в далеко зашедших случаях *arythmia perpetuae* у человека зубец *P*, характерный для сокращения предсердий, отсутствует, и на его месте появляется очень большое число чрезвычайно слабых электрических возбуждений. Сила вызываемых сокращением желудочков токов действия остается нормальной во время трепетания предсердий, но, соответственно расстройству сердечной деятельности, периоды возникновения возбуждений становятся совершенно неправильными.

4. *Расширение венечных сосудов* вызывается косвенно, ■ результате обусловленного действием наперстянки увеличения минутного объема и повышения работы сердца.⁴ Независимо от этого под влиянием наперстянки иногда наблюдается небольшое, вызванное ее прямым действием, увеличение протекания ■ венечных сосудах сердечно-легочного препарата без увеличения притока из аорты.⁵

Остается, однако, сомнительным, вызывают ли действующие начала наперстянки непосредственное расширение венечных сосудов у живого животного или человека, потому что вследствие повышенного наперстянкой тонуса *p. vagi* коронарные сосуды скорее испытывают сужение. Это и наблюдалось фактически при внутривенном введении строфантина.⁶ Прямое расширение сосудов от наперстянки вряд ли оказывает существенную поддержку ее терапевтическому действию.

¹ *Cushny* и *Edmunds*, Amer. Journ. med. Sciences, январь 1906; *Cushny*, там же, июнь 1911.

² *Rothberger* и *Winterberg*, Pflüg. Arch., 1915, Bd. 160, S. 42.

³ *Lewis*, Heart, 1910, vol. 1, p. 306; *A. R. Cushny*, Amer. Journ. med. Sci., 1911; Heart 1912, vol. 3, Nr. 3.

⁴ *S. Sakai* и *Seneyoschi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 78, S. 331; *F. Meyer*, Arch. Phys., 1912, Bd. 223, S. 9; *G. S. Bond*, Journ. Med. Res. 1911, vol. 12, p. 575; *Voegtlin* и *Macht* (Journ. of Pharm., 1913, vol. 5, p. 77) видели на кольцах, вырезанных из коронарных артерий, сужение от наперстянки и строфантина; аналогичные наблюдения сделаны *F. Rabe* (Zeitschr. f. exp. Path., 1912, Bd. 11, S. 175), тогда как *Микulich* нашел на переживающих полосках сосудов расширение (Zbl. f. Physiol., 1910, S. 523).

⁵ *R. Bodo*, Journ. of Physiol., 1928, vol. 64, p. 365; *P. Trendelenbourg* corp., D. med. Woch., 1928, Nr. 40.

⁶ *Rössler*, Неопубликованные опыты; ср. также *Rigler* и *Rothberger* в *Bethes Handbuch*, 1926, Bd. VII/2, S. 101; *L. Braun*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1905, vol. 1.

Таким образом, если обобщить все вышесказанное, то можно считать, что результатом действия наперстянки на сердце являются: 1) повышение систолической мышечной работы сердца, ведущее к более обильному наполнению сердца и к увеличению ударного и минутного объема, 2) замедление сердцебиений благодаря центральному и периферическому возбуждению блуждающего нерва, 3) регуляция болезненно растроенного ритма желудочков путем прямого торможения атриовентрикулярного проведения возбуждений.

Сущность действия наперстянки можно кратко истолковать следующим образом: наперстянка одновременно повышает возбудимость нервных аппаратов сердца как вагусных, так и симпатических. Каждый из этих аппаратов, при их сменяющемся действии на сердце, углубляет свою фазу. Усиленное действие п. *vagi* удлиняет и увеличивает диастолу, а действие п. *sympathici* — систолу, так что сердце поглощает большее количество крови и большее же, чем прежде, количество из поглощенной крови выбрасывает. Следовательно сердце увеличивает свой пульсовой объем. По мере усиления развивающегося токсического действия наперстянки симпатико-систолическое возбуждение берет верх и в крайних случаях отравления наперстянкой, что будет рассматриваться дальше, ведет к очень частой и неправильной работе желудочков, к увеличению тонуса и, наконец, к длительной систолической контрактуре.

Отравление наперстянкой. Только что приведенная картина действия оказывающих влияние на сердце гликозидов приобретает после применения токсических доз важные и характерные для способа действия этих ядов отличия, которые в своих основных чертах выражаются в одинаковых изменениях работы сердца как холодно-, так и теплокровных животных.

Если лягушке (*Rana temporaria*)¹ ввести полную действующую дозу сердечного гликозида, то через несколько минут можно заметить на обнаженном сердце признаки терапевтического действия наперстянки: более объемистую диастолу, более сильную систолу и повышение пульсового объема с замедлением пульса. Однако при дальнейшем воздействии скоро возникают первые признаки токсического действия наперстянки: появление коротких диастолических остановок и расстройство в движениях сердца. Отдельные части желудочка, часто в первую очередь — верхушка сердца, приходят при этом в состояние длительной контрактуры, вследствие чего уже не все участки желудочка могут расширяться одновременно при каждой диастоле. Так как эти частичные диастолы в различных частях желудочка неправильно сменяют друг друга, кровь в сердце передвигается вперед и назад, и наступает своеобразная картина перистальтизма сердца. Это состояние желудочка, нередко прерываемое рядом правильных его сокращений, переходит через более или менее короткое время, в зависимости от дозы, в систолическую остановку желудочка, которая и представляет собой характерную конечную стадию дей-

¹ Boehm, Pflüg. Arch., 1872, Bd. 5.

ствия яда. При этом все больше усиливается тонус мускулатуры желудочка, до этого постоянно тормозившийся верхними отделами сердца (sinus'a и предсердия), и весь желудочек останавливается, будучи пустым, в состоянии полной контрактуры, в то время как переполненные кровью предсердия еще продолжают сокращаться и

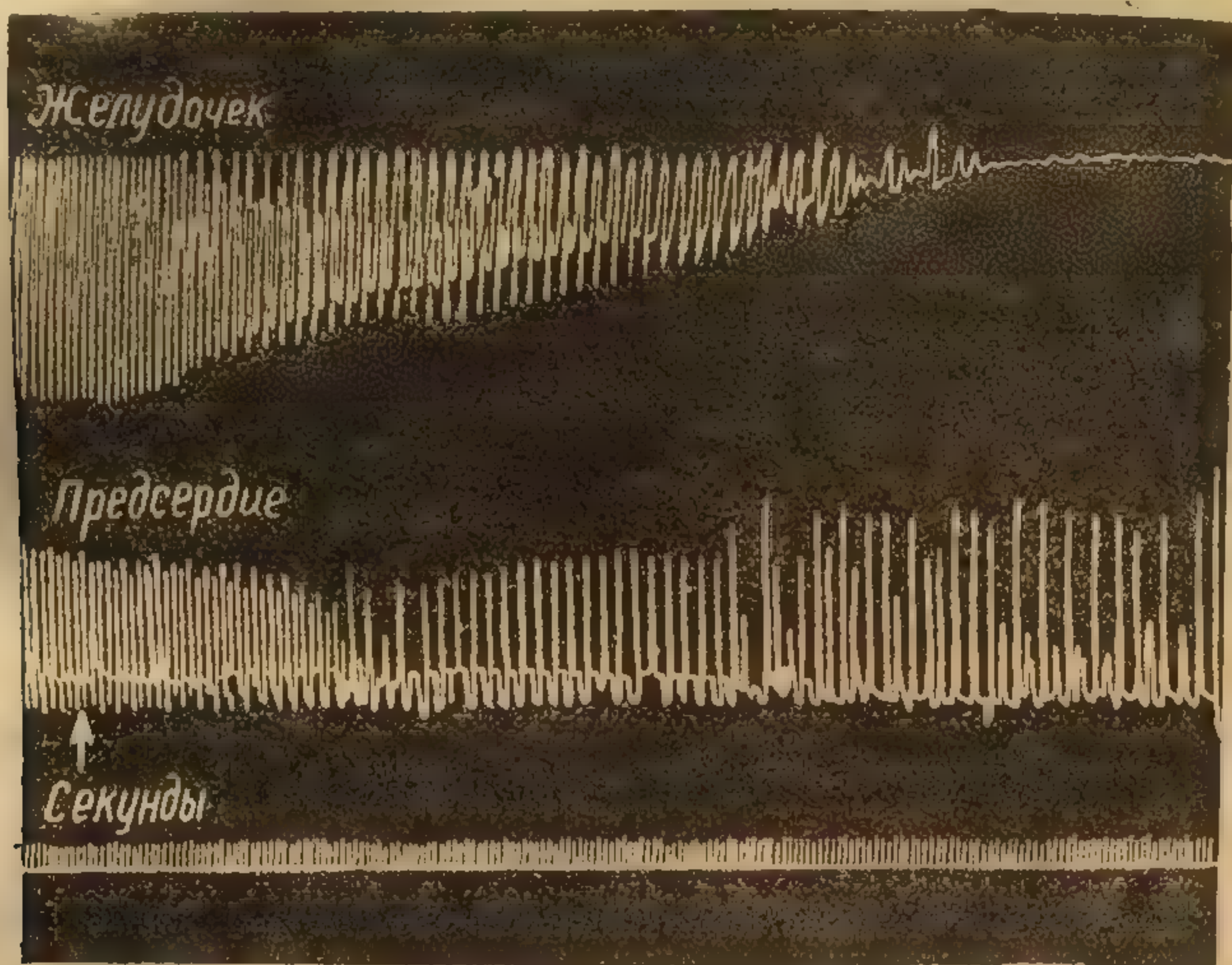


Рис. 45. Сердце лягушки по S t r a u b'у. Строфантин 0,05 мгр; Систолическая контрактура желудочка после предшествовавшей аритмии. Предсердия продолжают еще аритмически сокращаться.

останавливаются лишь спустя некоторое время¹ после остановки желудочка (рис. 45).

Это важное действие веществ группы наперстянки на тонус и контрактуру мускулатуры желудочка находится в зависимости от предсердия.²

Однако сердце и после наступления систолической остановки еще не совсем лишается способности сокращаться; склонность желудочка оставаться в сокращенном состоянии мешает только его растяжению. Если искусственно вызвать растяжение желудочка давле-

¹ W. S t r a u b, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 79, S. 19. Изолированные, искусственно питаемые предсердия лягушечьего сердца под влиянием действующих начал наперстянки тоже приводятся к тонической остановке, но для этого требуются приблизительно в десять раз более высокие концентрации яда. Ср. также W. S t r a u b, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 83, S. 117.

² О влиянии предсердия на тонус желудочка ср. Pietrkowski, Pflüg. Arch., 1918, Bd. 172, и Bioch. Zeitschr., 1919, Bd. 98; Fröhlich u. E. P. Pick; Zbl. f. Physiol., 1918, Bd. 33; C. Amsler u. E. Pick, ibid., 1920, Bd. 34. P. Wichels, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 179; R. Rössler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 110 (ср. стр. 385).

жидкости. то
длинной диа
систолич
считать ни
является (особым)
напряжен
желудочка,
тока д
тетан
все-таки с
В нек
вмес
яктрикулярный
зений, например
дочка и т. п., а
автоматией желу
ировка была пра
ем необходимо д
ная доза), то при
систолическая ос
время предсерди
максимальное с
то и при слабых
дочек. Постепенн
(т. е. увеличивае
столе *), и спус
перистальтизма,
хотя и долго ещ
деятельности осн
ства наперстянк
аншечника лягу
результатом вып
с выходом из сер
в процессе обм

Появление сис
действием ядов, по
ступившую систол
нина и наперст
наперстянки прев

Schmied
Leipzig 1875.
De Boer
S. 273.
Fröhlic
Gottlie
Weiler,
Fröhlic
Ed. 82, S. 177.

нием жидкости, то, как показал S c h m i e d e b e r g,¹ за такой насильственной диастолой следует целый ряд ясных сокращений сердца. Поэтому систолическую остановку сердца лягушки вначале не следует считать ни параличом, ни длительным сокращением; скорее она является (особым) состоянием покоя (тонусная остановка) при максимальном натяжении мышечных волокон, ведущем к закрытию просвета желудочка; во время этого состояния сердца нельзя обнаружить никаких токов действия, которые должны бы были сопровождать длительное тетаническое сокращение.² В конце концов сердечная мышца все-таки становится невозбудимой и умирает в сокращенном состоянии. В некоторых случаях у сердца лягушки, как и млекопитающего, вместо перистальтизма развивается частичный атриовентрикулярный блок с замедленной последовательностью сокращений, например, с половинчатостью (Halbierung) сокращений желудочка и т. п., а затем полный атриовентрикулярный блок с полной автоматией желудочка и, наконец, остановка в диастоле.³ Если дозировка была правильной, т. е. было впрыснуто лишь немного больше, чем необходимо для наступления систолической остановки (пограничная доза), то при действии большинства веществ группы наперстянки систолическая остановка оказывается преходящей. Через некоторое время предсердия начинают опять сильнее сокращаться, прежнее максимальное сокращение мускулатуры желудочка расслабевает, что и при слабых диастолах позволяет крови снова проникнуть в желудочек. Постепенно диастола и систола сердца увеличиваются в объеме (т. е. увеличивается размах сердца при переходе от диастолы к систоле *), и спустя различное время, часто после второго периода перистальтизма, сердце снова сокращается ритмически и сильно, хотя и долго еще замедленным ритмом. Это возобновление сердечной деятельности основано на обезвреживании связанного в сердце вещества наперстянки. Так как оно наблюдается и на лишенной почек и кишечника лягушке, восстановление работы сердца не является результатом выведения яда из организма, а должно быть связано с выходом из сердца воспринятой части его или же с его разрушением в процессе обмена веществ.⁴

Появление систолической остановки может быть заторможено и противодействием ядов, понижающих тонус, как кокаин,⁵ а камфора снимает даже наступившую систолическую остановку.⁶ Далее имеет значение взаимное влияние хинина и наперстянки на сердце, причем токсическое систолическое действие наперстянки превращается хинином в диастолическое и обратно — паралич

¹ S c h m i e d e b e r g, Beiträge z. Physiologie, Festschrift f. C. Ludwig, Leipzig 1875.

² De Boer u. Fröhlich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 84, S. 273.

³ Fröhlich u. E. Pick, Zeitschr. f. exp. Med., 1920, Bd. 11, S. 89.

⁴ Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 83, S. 117.

⁵ Weiler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1916, Bd. 80, S. 131.

⁶ Fröhlich u. Grossmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 82, S. 177.

узле и в желудочках. ¹ Поэтому указанная выше токсическая брадикардия желудочка, вызванная дигиталисом, может уступить место большей частоте сокращений желудочка (свыше шестидесяти). ² Если при отравлении наперстянкой повышение возбудимости заложенных в предсердиях номотопных и гетеротопных центров возникновения возбуждения приводит к тахикардии последних и трепетанию, то раздражение наперстянкой п. vаgі может, вместо торможения сокращений при трепетании предсердий, легко вызвать парадоксальным образом, а именно — укорочением рефрактерной фазы, мерцание предсердий, как это и наблюдается при возбуждении п. vаgі фарадическим током или мускарином или же физостигмином. ³ Только прекращение приема наперстянки приводит в этих случаях сокращения сердца к нормальному синусному типу.

Более высокие токсические дозы наперстянки вызывают постепенный паралич всех аппаратов, являющихся источником возбуждений. Но при этом чувствительность подчиненных мест возникновения возбуждения в сердце оказывается заметно ниже (чем центров sinus'a *). Поэтому те дозы наперстянки, которые уже сильно угнетают возникновение возбуждения в синусе, еще повышают деятельность вторичных и третичных центров. Если в этом случае вагусное действие наперстянки затормозит ведущие центры, то пробуждается подчиненная автоматия желудочка, которая еще перевозбуждена в этой стадии действия наперстянки, и развивается экстрасистолическая аритмия подчиненных центров. Наконец желудочки сокращаются уже только под влиянием возбуждений, возникающих в самом желудочке. Сердце, освобожденное от более высоких, подчиненных блуждающему нерву, центров, кажется лишенным влияния п. vаgі, хотя п. vаgus еще действует на предсердия: получается кажущийся паралич п. vаgі. ⁴

Действие наперстянки на сосуды. Гликозиды наперстянки и строфанта, независимо от их действия на сердце, оказывают влияние на сосуды и кровяное давление. В то время как у холоднокровных и теплокровных животных уже после малых доз проявляется действие на различные сосудистые области, у человека при терапевтических дозах оно отступает на второй план и поэтому не сказывается изменением кровяного давления. Только токсические дозы вызывают у человека повышение кровяного давления вследствие сужения сосудов. Дей-

¹ Rothberger u. Winterberger, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 150, S. 217; ср. также van Egm ond, ibid., 1913, Bd. 154, S. 39.

² Литературу см. у Wenkenbach u. Winterberg: Die unregelmäßige Herztätigkeit u. s. w., см. раньше; Rothberger, Asher Spiro, Ergebnisse d. Physiol., 1931, S. 472, и Th. Lewis, The Mechanism and graph. Registration of the Heart Beat (Механизм и графическая регистрация сердечных сокращений), London 1925, Shaw and Sons Ltd; далее, Edens, Krankheiten des Herzens u. d. Gefäße (Заболевания сердца и сосудов), Berlin 1929, Springer.

³ Rothberger u. Winterberger, Pflüg. Arch., 1910, Bd. 131, 132 u. 135; далее Drury, Heart, 1923, vol. 10, p. 405, и Lewis, Drury and Bulger, ibid., 1921, vol. 8, p. 83.

⁴ Rothberger u. Winterberger, Pflüg. Arch., 1910, Bd. 132, S. 233; 1911, Bd. 141, S. 343; 1913, Bd. 150, S. 217.

ствующие начала наперстянки периферически действуют на самую сосудистую стенку; сужение наступает и после перерезки шейного мозга, высверливания спинного мозга,¹ а также при глубоком хлоралгидратном наркозе.² Влияние или содействие сосудодвигательного центра при этом, повидимому, отсутствует.³ Достоверно неизвестно, какие элементы сосудистой стенки подвергаются воздействию наперстянки, но, кажется, можно допустить аналогию между действием на сосуды и действием на сердце, которое является модифицированной частью сосудистой стенки. Периферическое действие наперстянки на сосуды доказывают опыты с пропусканием ее через изолированные органы холодно-⁴ и теплокровных животных,⁵ но до тех пор, пока такие опыты производились только на переживающих органах, оставалось сомнительным, можно ли перенести эти результаты на те отношения, которые имеют место у живого животного. Однако, позднее были получены различными методами согласные данные, доказывающие сосудосуживающее действие наперстянки и при неповрежденном кровообращении. У лягушки чувствительность сосудистой стенки к наперстянке даже превышает чувствительность к ней сердца,⁶ обнаруживая колебания в зависимости от вида гликозида и его количества.⁷ Исследования над сосудистым действием дигитоксина, дигиталина, строфантина, конвалламарины показали, что все они обладают сосудосуживающим действием, особенно в области п. splanchnici. Сильнее всего оно выражено у дигитоксина.⁸

Lauder-Brunton и Tunicliffe⁹ пришли к заключению, что наперстянка вызывает сужение сосудов теплокровного не прямым путем, а вследствие влияния затруднения оттока аортальной крови (из аорты *). Если сердце, находящееся в связи с кровообращением, довести раздражением п. vagi до остановки, то крутизна и степень падения давления в аорте зависят от сопротивления, встречаемого большими артериальными сосудами при своем опорожнении во время длительной диастолы сердца. При широком артериальном пути этот отток должен идти быстро и давление падать круто, а при сокращенных сосудах — медленнее. Сравнения изменения (аортального *) давления во время раздражения п. vagi показало, что после введения наперстянки имеется значительно более медленное падение (De Heer).¹⁰

¹ S. Stricker, Sitz-Ber. d. Akad. d. Wiss., Wien 1877, Math.-naturwiss. Kl. III, Bd. 75.

² T. Williams, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1880, Bd. 13, S. 1; V. Cervello, ibid., 1882, Bd. 15, S. 235.

³ Pilcher and Sollmann, Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1915, vol. 16, p. 395; ср. A. Fröhlich u. S. Morifa, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 78, S. 277; о том же R. Kolm u. Pick, ibid., 1920, Bd. 87, S. 135.

⁴ Donaldson and Stevens, Journ. of Physiol., 1883, vol. 4, p. 165.

⁵ Robert, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1886, Bd. 22.

⁶ Ulm, Diss., Heidelberg 1912; Moog, Diss., Heidelberg 1912; более старая литература приведена у Tigler и Rothberger, см. выше.

⁷ E. P. Pick u. R. Wagner, Zeitschr. f. d. Ges. exp. Med., 1921, Bd. 12, S. 28.

⁸ Gottlieb u. R. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1901, Bd. 47, S. 135.

⁹ Lauder-Brunton a. Tunicliffe, Journ. of Physiol., 1896, vol. 20, p. 354.

¹⁰ De Heer исследовал влияние экспериментального стеноза аорты на давление в желудочках. Ввиду того, что сжатие аорты только тогда может повысить

Состояние отдельных сосудистых областей под воздействием наперстянки изучалось с помощью плетизмографии, а также определением количества крови, проходящей через отдельные сосудистые области.¹ При этом оказалось, что сужение сосудов под влиянием самых малых доз касается главным образом сосудов кишечника² и печени,³ в то время как другие сосудистые области, например, кожно-мышечные сосуды и сосуды почек⁴ расширяются. В опытах на переживающих органах можно легче всего показать, что различные сосудистые области различно реагируют на действующие начала наперстянки. Та же концентрация дигитоксина или строфантина, которая влечет за собой расширение сосудов изолированной почки, вызывает сужение кишечных сосудов, а кожно-мышечные сосуды в это время еще не затрагиваются и реагируют сужением только на гораздо более высокие концентрации.⁵ Соответственно этому в опыте на живом животном сосуды конечностей должны быть расширены, потому что кровь при сужении кишечных сосудов механически вытесняется из области внутренностей в такие сосудистые области, на которые наперстянка еще не оказала влияния. При этом некоторую роль играют депрессорные рефлексy, которые вызывают, например, активное расширение сосудистой области конечностей, чтобы дать место вытесненной из кишечных сосудов крови (см. кривую на рис. 46).

Отмеченная выше реакция сосудов почек показывает, что действующие начала наперстянки обладают и сосудорасширяющим действием, связанным с самой сосудистой стенкой, как это показывают опыты на денервированной почке⁶ и переживающем органе.⁷

Сравнение относительной чувствительности сосудов и сердца можно произвести при помощи пропускания действующих начал наперстянки через переживающие органы.⁸ Такое сравнение показывает, что та концентрация дигитоксина или строфантина, которая через несколько минут вызывает сужение сосудов кишеч-

давление в желудочке, когда сопротивление, приложенное к аорте, больше, чем сопротивление в периферической артериальной сети, последнее можно измерять усилием при сжатии аорты, которое требуется для того, чтобы повысить давление в желудочке. Оказалось, что после введения строфантина аорту надо сдавливать сильнее, следовательно сопротивление сосудов возросло (Pflüg. Arch., 1912, Bd. 148).

¹ Bradford and Phillips, Journ. of Physiol., 1887, vol. 8, p. 117; F. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 42.

² R. Gottlieb u. R. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1901, Bd. 47, S. 135.

³ Lampe u. J. Méhes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 117, u. M. Tainter and W. Dock, Journ. of clinic. invest., 1930, vol. 8, p. 485.

⁴ Jonesku u. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 59, S. 71; ср. там же R. Joseph, 1913, Bd. 73, S. 81, u. W. Schemensky, 1923, Bd. 100, S. 367.

⁵ Kasztan, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 63, S. 406; Fahrenkamp, ibid., 1911, Bd. 65, S. 367; ср. также Thomson, Diss., Dorpat 1886.

⁶ Loewi u. Jonescu, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 59; Joseph, ibid., 1913, Bd. 73, S. 81.

⁷ Kasztan, см. выше; Fahrenkamp, ibid., 1911, Bd. 65, S. 367; ср. также Томсон, Diss., Dorpat 1886.

⁸ Fahrenkamp, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 65, S. 367; ср. также Gottlieb, Therap. Monatschr., 1912, S. 479.

ника и одновременно расширяет сосуды почек, может долгое время циркулировать через сердце, не повреждая его. Во время пропускания наступают изменения сосудов, а также усиление систолы сердца и увеличение минутного объема (ср. всасывание и связывание гликозидов наперстянки, стр. 484).

В противоположность давлению в аорте, давление в *a. pulmonalis* или не изменяется или повышается гораздо меньше, чем в аорте. Это различие в реакции объясняется не разным влиянием на оба же-

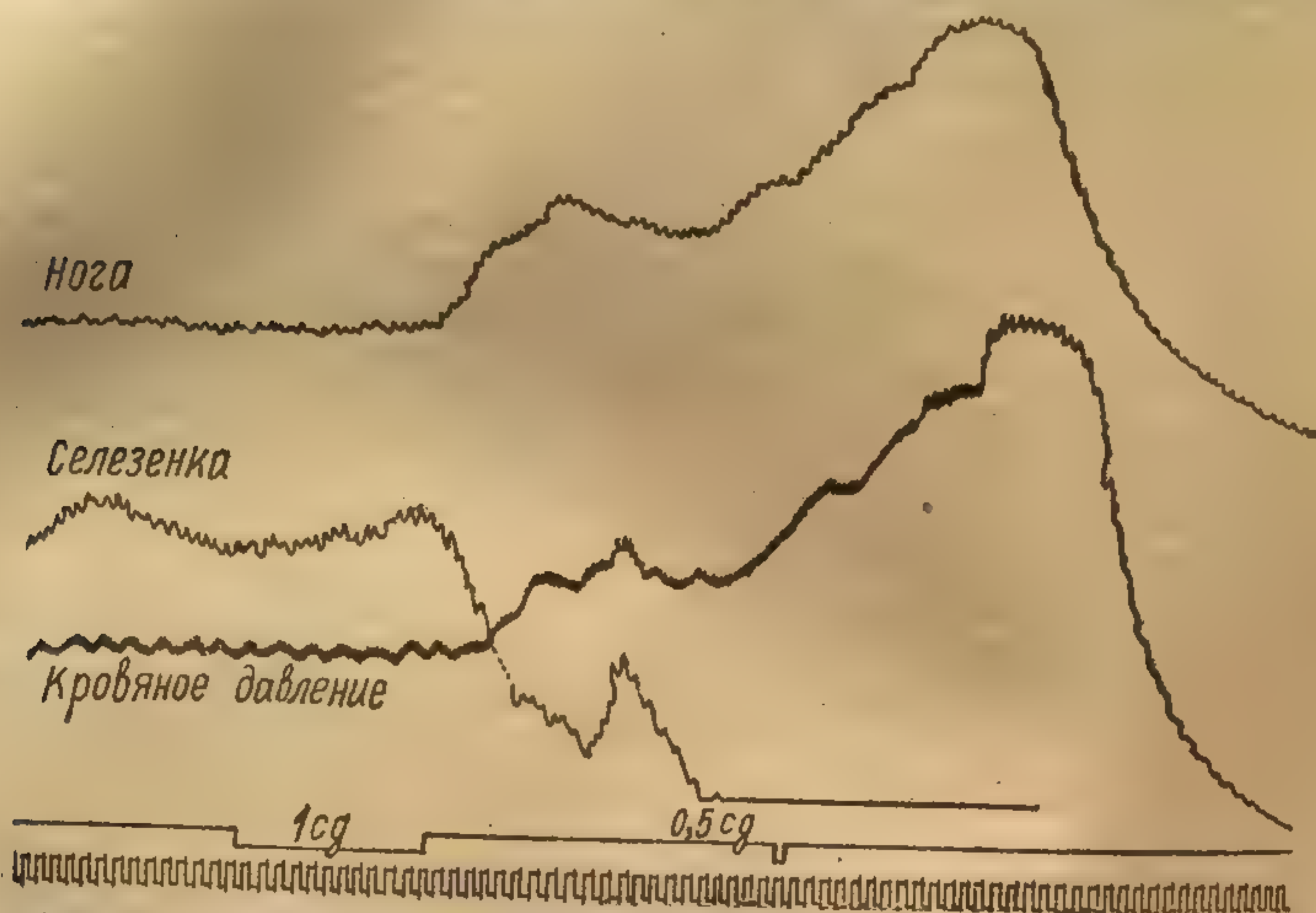


Рис. 46. Изменение объема селезенки и ноги собаки при повышении кровяного давления под влиянием внутривенного введения строфантина (по R. Gottlieb'у и R. Magnus'у¹).

лудочка, но является результатом большой растяжимости легочных сосудов, которые без сопротивления лучше наполняются, и вообще не реагируют на малые дозы наперстянки; только большие дозы суживают и легочные сосуды.²

После введения токсических доз сужение распространяется на всю систему кровообращения, регуляторное расширение периферических сосудов выпадает и только намечается во время затухания действия; аортальное давление очень сильно увеличивается. При менее интенсивном действии яда во время повышения давления суживаются только сосуды кишечника и печени, часто и почек, то время как периферия тела и мозг лучше снабжаются кровью.³ В этой токсической стадии

¹ Gottlieb u. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1901, Bd. 47, S. 135.

² H. Eppinger u. R. Wagner, Wien. Arch. f. ther. Med., 1920, Bd. 1, S. 83; далее Löhr, Zeitschr. f. d. Ges. exp. Med., 1923, Bd. 39, S. 67. Более старая литература у Riegler-Rothberger, S. 1005.

³ Gottlieb u. Magnus, см. выше.

Соотношение
действия наперст
вызывающим кро
зена. Наконец с
кровяное давлен
Соотношение
на сосуды. По
работы сердца, т
зывать увеличен
дни, без измене
Это бесспорно вы
ни, т. е. посл
круга. Если ве
ный круг кровос
при сокращении
указывают на у



Рис. 47. Кровяно

ния кровяного
вается не тол
сосудов.³ Это
шенном аортал
мени количест
и строфантин
сопротивления
сердца и суж
ствии наперст
действие обо
ствах повыси
чала наперст

¹ Bock,
nus u. Sow
1922, Bd. 94.
² W. S.
³ C. S.

действия наперстянки сужение сосудов является главным фактором, повышающим кровяное давление, а общая работа сердца даже уменьшена. Наконец сердечная деятельность становится неправильной, и кровяное давление падает (рис. 47).

Соотношение между действием гликозидов наперстянки на сердце и на сосуды. Повышение давления может зависеть как от улучшения работы сердца, так и от сужения сосудов. Со стороны сердца надо учитывать увеличение пульсового и минутного объема, которые могут одни, без изменения других условий, повысить аортальное давление. Это бесспорно вытекает из опытов на сердечно-легочном кровообращении,¹ т. е. после выключения меняющегося сопротивления большого круга. Если вещество из группы наперстянки ввести в сердечно-легочный круг кровообращения, то кровяное давление повышается, сперва при сокращении постоянной частоты пульса. Следовательно, опыты указывают на увеличение минутного объема как на причину повыше-

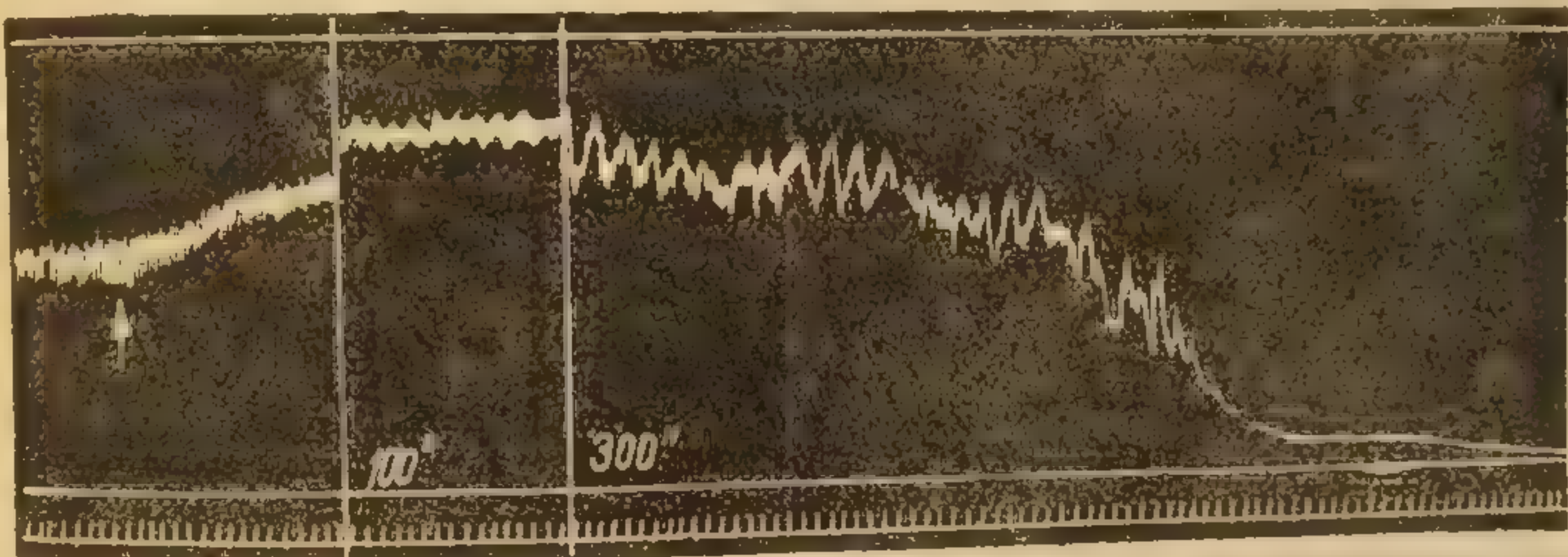


Рис. 47. Кровяное давление у кошки, отравленной десятикратной смертельной дозой строфантина (по W. Straub²).

ния кровяного давления. Однако повышение давления в аорте вызывается не только увеличением минутного объема, но и сокращением сосудов.³ Это ясно видно из опытов, в которых при значительном повышении аортального давления выбрасываемое сердцем в единицу времени количество крови (минутный объем) после введения дигиталина и строфантина уменьшалось вследствие увеличения периферического сопротивления. Таким образом оказывается, что увеличение работы сердца и сужение обширных сосудистых областей могут при действии наперстянки в эксперименте идти рука об руку. Совместное действие обоих этих факторов должно бы при всяких обстоятельствах повысить кровяное давление, если бы только действующие начала наперстянки не оказывали еще и третьего основного влияния

¹ Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1898, Bd. 41, S. 158; *ibid.*, Magnus u. Sowton, 1910, Bd. 63, S. 255; Bijlisma u. Roessingh, *ibid.*, 1922, Bd. 94.
² W. Straub, Heffter's Hdb. d. exp. Pharm., Bd. 11/2, S. 1432.
³ C. Tigerstedt, Skandin. Arch. Physiol., 1908, Bd. 20, S. 115.

на кровообращение, а именно замедления пульса, которое в начальной стадии противодействует влияниям, повышающим кровяное давление. Уменьшение числа систол в минуту может и в опыте на животном при воздействии наперстянки стать столь значительным, что, несмотря на увеличенную работу каждого отдельного сердцебиения, *выбрасываемое сердцем в минуту количество крови остается прежним или даже может уменьшиться*. Поэтому в начальных стадиях действия наперстянки может совсем отсутствовать повышение кровяного давления, пока пульс замедлен, но оно немедленно наступает, как только перерезаны nn. vagi или когда, в более поздней стадии, сердце становится недоступно тормозящим влияниям n. vagi.

Опыты на животных ¹ показывают, что значительное повышение кровяного давления гликозидами наперстянки и строфанта возможно вообще только при хорошем состоянии функций сердца и сосудов. Местное угнетение новокаином сосудистых центров в продолговатом и шейном мозгу или отравление сердца и сосудов гистамином или хлоралгидратом вызывают у животных тяжелую недостаточность кровообращения с резким понижением артериального и венозного давления. Небольшое сужение артериол и капилляров под влиянием гликозидов наперстянки и строфанта в этом случае уже не в состоянии обеспечить обратный приток к сердцу путем достаточного наполнения (больших *) вен и устранить расстройство кровообращения, легко устраняемое сосудосуживающими средствами, периферически действующими на артериолы, капилляры и вены.

Повышение кровяного давления при применении терапевтических доз у человека происходит иначе, чем при только что описанном случае экспериментального применения высокой дозы. Симптом повышения кровяного давления, со времени его открытия В l a k e'ом, ² долгое время играл господствующую роль во всем понимании способа действия наперстянки, и терапевтическое действие ее сводили к повышению кровяного давления и лучшему наполнению артерий. Низкое артериальное давление и недостаточное наполнение пульса служили показаниями к применению наперстянки. Позднейшие клинические наблюдения, а в особенности некроавое измерение кровяного давления, обнаружили неправильность этого взгляда и показали, что мы должны отнести сущность целебного действия наперстянки в меньшей степени на счет изменения кровяного давления, чем на счет изменений в распределении крови.

Как уже указывалось, у больного человека терапевтические дозы гликозидов наперстянки в первой стадии их действия не оказывают заметного влияния на сосуды. Наблюдающиеся колебания давления в сосудистых областях вызываются почти исключительно действием на сердце. Как пониженное кровяное давление при слабости сердца

¹ P. Trendelenburg, Med. Kl., 1929, Nr. 41.

² J. Blake, Edinburgh med. a. surg. Journ., 1839, vol. 51, Nr. 139, p. 330; Journ. of Physiol., 1883, vol. 4, p. 365; T. L. Brunton, On Digitalis (О наперстянке), 1868; Brunton a. S. B. Meyer, Journ. of Anatomy and Physiol., 1872, vol. 7, p. 134; C. v. Schroff jun., Med. Jahrb., 1874, S. 259.

(абсолютная сердечная недостаточность), так и давление повышенное у больных с явлениями застоя вследствие центрального возбуждения вазомоторов (задушение центра вазомоторов вследствие перегруженности крови углекислотой — относительная недостаточность, застой при высоком давлении¹⁾ — возвращаются к норме благодаря улучшению сердечной деятельности (регуляция и замедление ритма и сокращений, увеличение минутного объема). Лечебное действие наперстянки у больного с застойными явлениями повышает, таким образом, пониженное и понижает повышенное кровяное давление до нормального уровня. При оптимальных условиях кровообращения у здоровых подопытных людей наперстянка поэтому не может вызвать никакого изменения кровяного давления, если только компенсирующее замедление пульса не снято атропином.²

Некровавое измерение кровяного давления у человека показывает, что наперстянка может устранить явления застоя без повышения при этом кровяного давления.³ То же самое имеет место и при внутривенном введении препаратов наперстянки.⁴ Наблюдения при таком способе ее применения особенно ценны, потому что изменения кровообращения в этом случае происходят с той же скоростью, как в опыте на животном, и поэтому хорошо доступны точному измерению.

Причину всех этих перемещений застойной крови из внутренних органов на периферию при терапевтическом действии наперстянки надо отнести главным образом к усилению работы сердца, причем малая реакция сосудов человека особенно выгодна для восстановления ослабленной сердечной деятельности, не встречающей в данном случае увеличенного сопротивления в периферических сосудах. Следовательно сердечное действие наперстянки у больных с застоями крови является самым главным. В связи с тем же сердечные гликозиды не могут вследствие слабого действия на сосуды вызвать существенное улучшение при тех заболеваниях, при которых недостаточное наполнение сердца обусловлено, по преимуществу, поражением сосудов [шок и коллапс, инфекционные болезни; декомпенсация от коллапса (Eppinger)],⁵ минус-декомпенсация (Wollheim).⁶ В этих случаях сосудосуживающие средства — адреналин, эфедрин, эфетонин, симпатол, кофеин и препараты камфоры, питрессин, стрихнин и др. — более ценны, чем вещества группы наперстянки.

Согласно прежним клиническим взглядам, у застойных больных сужение некоторых сосудистых областей, в особенности сосудов печени и кишечника, должно поддерживать действие наперстянки благодаря продвижению застоявшейся крови.⁷ Новые экспериментальные и клинические исследования показали, что как раз высокая чувствительность сосудов печени к суживающему действию гликози-

- 1 Cp. A. Jarisch, Digitalistherapie in den Ergebn. d. ges. Med., S. 308.
2 A. Fränkel, Münch. med. Woch., 1905, Nr. 32.
3 Fränkel u. Schwartz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1907, Bd. 57, S. 79.
4 Cp. Gottlieb, Med. Kl., 1906, Nr. 37, S. 955.
5 H. Eppinger u. Schürmeyer, Kl. Woch., 1928, Nr. 17.
6 Wollheim, Kl. Woch., 1928, Nr. 27.
7 Sahli, Vehr. d. 21. Congr. f. inn. Med., Berlin 1901.

дов наперстянки и строфанта ведет иногда даже к затруднению протекания крови через печень и вследствие этого к застою в печени, повышению давления в v. porta и падению его в правом предсердии.¹ Это сужение кровообращения в печени может объяснить продолжающийся застой в ней крови, который у сердечных больных часто держится, несмотря на основательное лечение наперстянкой и полную компенсацию. Этот застой можно прекратить лишь такими сильными мочегонными, как новазурол (Novasurool) или салирган (Salyrgan), или другими мерами.² Повидимому это сосудистое действие гликозидов наперстянки, недостаточное для опорожнения от застойной крови кровяных депо, иногда способно даже уменьшить количество циркулирующей крови вследствие появления препятствий для оттока крови из печени и селезенки, как этих, так и аналогичных им кровяных депо, количество крови в которых увеличивается.

Благодаря такому действию наперстянки, повидимому, можно вызвать существенное улучшение кровообращения при тех расстройствах его, при которых сердцу приходится справляться с количеством крови, слишком большим для данного состояния его работоспособности (плюс декомпенсация по W o h l h e i m 'y)³ при различных пороках клапанов, эмфиземе и т. д. Это действие наперстянки при одновременном замедлении пульса, вероятно, является причиной того, что ■ указанных случаях, в противоположность классическому действию ее на функционально слабое сердце, выражающемуся ■ повышении пульсового и минутного объема, улучшение кровообращения клинически обнаруживается уменьшением минутного и пульсового объема после наперстянки и строфантина.⁴

Терапевтическое сосудистое действие наперстянки, вероятно, сильнее всего выражено на сосудах почек. Расширение почечных сосудов благоприятствует кровоснабжению почек и тем самым диурезу. Однако, ввиду того, что большие дозы наперстянки вызывают сужение почечных сосудов, являются понятными наблюдения, ■ согласно которым эти дозы могут даже затруднить диурез в случаях нефрита, когда можно предполагать наличие повышенной чувствительности сосудов

¹ W. Docka. M. L. Tainter, Journ. of. cl. Invest., 1930, vol. 8, p. 467 a. 485; T. R. Harrisona. B. W. Leonard, Journ. of cl. Inv., 1926, vol. 3, p. 1.

² St. Feher, Wien. kl. Woch., 1929, Nr. 29; Hitzemberger u. E. Tschfeld, Wien. Arch. f. inn. Med. 1929, Bd. 18, S. 171; A. v. Koranyi, Karlsbader Fortbildungskursus, 1929.

³ E. Wollheim, Kl. Woch., 1927, S. 2134 u. 1928, S. 1261; Zeitschr. f. kl. Med., 1928, Bd. 108, S. 248 u. 1931, Bd. 116, S. 269; Med. Welt., 1931, Nr. 15; ср. G. v. Bergmann, D. med. Woch., 1932, S. 519.

⁴ Eppinger, Papu. Schwarz, Asthma cardiale, Berlin 1924; Ewig und Hinsberg, Zeitschr. f. kl. Med., 1931, S. 677; K. Hartl. Kl. Woch., 1932, Nr. 9, S. 356; Grassmann u. Herzog (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 163, S. 97), наоборот, не могли найти уменьшения минутного и пульсового объема от строфантина при различных формах сердечной недостаточности. Далее, Hitzemberger u. F. Tschfeld (см. раньше) нашли, что под влиянием наперстянки и салиргана циркулирующее количество крови у некомпенсированных сердечных больных изменяется в разных направлениях.

⁵ A. W. Meyer, Die Digitalistherapie (Лечение наперстянкой), Jena 1913.

В этих случаях...
Против участия...
согласно этому...
Эти возражения...
сосудов. Но после...
мышечника и печ...
группы наперст...
в другие сосу...
или даже вызвали...
общего попере...
это соответствует...
Второе веское возра...
отличие реакции п...
секреции мочи гов...
протекания через...
мочи. Теперь, одна...
применяем...
суживаются уже...
которые или совсе...
кровяного давлен...
расширяются при...
в то время...
наступает только...
к тем сосудист...
суженных с...
Всасывание и свя...
кровного после да...
почечных гликозидо...
многих из этих...
кишечника...
гликозидов разрушае...
Как известно, сол...
почечные гликозиды...
также мало с...
эмульсин и...
составить след...
n/10 и n/20 HCl...
Loewi u. Jon...
Ср. W. Heub...
более стары...
физиологиче...
L. L. P. 1920...
на кошке и к...
медленной инфузи...
дозы...
поэтому...
собаки...
v.

почки. В этих случаях легко можно допустить переход первичного расширения в сужение почечных сосудов.

Против участия сосудов в терапевтическом действии наперстянки делали то возражение, что сужение сосудов возлагает на сердце слишком большую задачу. Согласно этому взгляду, вещества группы наперстянки были бы плохими сердечными средствами, если бы они увеличивали сопротивление опорожнению сердца. Это возражение было бы справедливо, если бы речь шла об общем сужении сосудов. Но после малых доз мы наблюдаем, в сущности, сужение только сосудов кишечника и печени, более всего подверженных суживающему действию веществ группы наперстянки. Так как кровь из кишечника и печени может быть перегнана в другие сосудистые области, на которые такие дозы еще не подействовали или даже вызвали расширение почечных и кожно-мышечных сосудов, сопротивление общего поперечника сосудистого русла может увеличиться не больше, чем это соответствует повышению работоспособности сердца под влиянием наперстянки.

Второе веское возражение вызывалось характером диуреза, пока неизвестно было отличие реакции почечных сосудов от других сосудистых областей. Увеличение секреции мочи говорило против сужения сосудов почек, потому что уменьшение протекания через них крови в других случаях ведет к уменьшению секреции мочи. Теперь, однако, доказано,¹ что *сосуды почки реагируют на малые, терапевтически применяемые дозы наперстянки иначе, чем сосуды кишечника*, которые суживаются уже от весьма малых доз строфантина; при этом же малые дозы, которые или совсем не действуют или оказывают минимальное влияние на высоту кровяного давления, уже вызывают диурез. Сосуды *изолированной почки также расширяются* при действии небольших концентраций веществ группы наперстянки, в то время как кишечные сосуды суживаются. Сужение почечных сосудов наступает только после больших доз. Таким образом сосуды почек принадлежат к тем сосудистым областям, которые пользуются кровью, вытесненной из первично суженных сосудов кишечника и печени.

Всасывание и связывание гликозидов наперстянки. В кале тепловыводного после дачи гликозидов *per os* никогда не находили сердечных гликозидов, что объясняется главным образом разрушением многих из этих веществ кислотой желудочного сока и щелочами кишечника. Даже при ректальном введении большая часть гликозидов разрушается, как, например, G-Strophantin.²

Как известно, соляная кислота желудка действует на различные сердечные гликозиды, хотя и в различной степени, в то время как пепсин также мало способен расщеплять гликозиды, как и трипсин, папаин, эмульсин и диастаза. По исследованиям F. v. Brücke³ можно составить следующий ряд разрушаемости сердечных гликозидов n/10 и n/20 HCl в течение 12—24 часов при 37°: на первом месте

¹ Loewi u. Jonesku, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 59, S. 71.

² Ср. W. Heubner u. Fuchs, ibid., Bd. 171, S. 102, 1933. Опыты на кошках и более старые опыты: G. G. Santesson u. K. B. Eckström, О выведении гликозидов мочой после парентерального введения кроликам (Scand. Arch. f. Physiol., 1920, Bd. 40, S. 271); соответствующие опыты на лягушках см. у L. Lendle, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 175, S. 719. Далее он же: на кошках и кроликах, там же, 1936, т. 180, стр. 518; кролики могут при медленной инфузии в течение одного часа сделать недействительными 20% смертельной дозы дигитоксина и G-строфантина; у кошек эта способность очень мала; поэтому и склонность к кумуляции у этого животного гораздо больше, чем у собаки и, вероятно, у человека.

³ F. v. Brücke, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1936.

почти неизменяющийся фолинерин, потом G-строфантин, дигитоксин, дигипурат, дигален, веродиген, далее сцилларен В, адоверн и, наконец, разрушающийся в несколько часов К-строфантин.

Таким образом важнейший носитель действия листьев наперстянки — *дигитоксин* — *стоек по отношению к действию на него желудочного и кишечного соков*. Повидимому и содержащаяся в хлороформной фракции смесь гликозидов и генинов сохраняет свое действие в пищеварительных соках. Наоборот, чистый *гиталин* расщепляется в 15 минут уже 0,3% раствором соляной кислоты, и даже более слабая концентрация ее при более длительном действии *гидролизует гиталин*. Поэтому для применения *Gitalinum crystallisatum* можно рекомендовать только ректальное или парэнтеральное введение.¹

Из строфантинов *неизменно действующим* при процессах пищеварения остается только *Gratus-строфантин* и идентичный с ним *уабаин*. Поэтому оба вещества пригодны и для перорального применения. *Строфантин Kombé*, как и содержащая его *Tinctura Strophanti*, *легко разлагается* соляной кислотой желудочного сока и в щелочной среде кишечного сока, вследствие чего при их применении *per os* действует только часть дозы. Если всасывание действующих начал листьев наперстянки при тяжелых застойных катарах задержано и гликозиды особенно долгое время находятся под воздействием пищеварительных ферментов, то их действие при введении *per os* всегда затруднено.² Некоторые неудачи лечения наперстянкой путем перорального введения при очень тяжелых застоях, вероятно, могут быть объяснены именно недостаточным всасыванием, потому что в таких случаях внутривенное введение веществ наперстянки часто показывает, что сердце еще доступно ее действию. Однако и при парэнтеральном и (в том числе *) внутривенном введении быстрая разрушаемость гликозидов может играть роль. Так, *кровь и мышцы сердца теплокровных быстро разрушают сцилларен*,³ вследствие чего он перестает действовать на сердце, ■ то время как *дигитоксин и строфантин кровью не разрушаются*.⁴ Только кровь крысы способна вызывать ферментативное разрушение веществ наперстянки.⁵

Скорость всасывания препаратов наперстянки имеет решающее значение не только для более быстрого или более медленного наступления лечебного действия. Оно важно и для *использования примененной дозы*, так как только хорошее всасывание обеспечивает это использование, в то время как плохое ослабляет действие. К этому присоединяются еще раздражающие слизистую свойства всех препаратов наперстянки, которые в случае плохого всасывания могут вызывать *диспепсию при лечении наперстянкой*. Раздражающее действие ее на

¹ M. Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 112, S. 261.

² Deucher, D. Arch. f. kl. Med., 1897, Bd. 58; Linzenmaier, Inaug.-Diss., Heidelberg 1909; Holste, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 68, S. 323; Mauriel, Comptes rendus Soc. Biol., vol. 65, p. 15; v. Lothak, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér., vol. 23, p. 307.

³ H. Weese, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, B. 135, S. 228.

⁴ Oppenheimer, Biochem. Zeitschr., 1913, Bd. 55, S. 134.

⁵ W. Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1919, Bd. 84, S. 223.

слизистую желудка тем
Растворимые пре
из листьев оказ
действие. П
начата его вс
желудке короче.
По той скорости, с ка
из лимфатическо
их всасывания.
хорошо раство
времени. Не удал
гликозидами. Их
экстрактах, вместе с
от последних содержа
так же хорошо, как
инфузов и тинктур ду
гораздо медленнее
обуславливает, сл

Всасавшиеся и пост
действовать быстр
так и при вну
туплению их действи
указывает на некото
растает с повышени
жидкости. Поэто
которая на короткое в
необходимое для дейст
быстрее, чем при
его всасывания из ж
шующим для степени
количество яда. По э
сердцу в течение ко
ли же в течение про
имеет, в пределах
смысле скорости дей
наперстянки *per os* да
гиталиса, как и в
зительное время.

Ogawa, D. Arch.
raganip, Arch.
ibid., 1918, Bd. 83,
W. Straub (Arg
другой методике, чт
строфантин и дру
всасывание и связ
Therapie (Путь
1933, S. 46.
О скорости дейст
Bd. 61, S.
v. W.

слизистую желудка тем меньше, чем короче время пребывания в желудке. Растворимые препараты, в общем, покидают его быстрее. Порошок из листьев оказывает в этом отношении наиболее неблагоприятное действие.¹ При применении дигипурата (Digipurat) действующие начала его всасываются заметно быстрее, и пребывание их в желудке короче.

По той скорости, с какой вещества наперстянки исчезают после подкожной инъекции из лимфатического мешка лягушки, можно составить представление о скорости их всасывания, рассматривая этот процесс аналогично всасыванию со слизистых оболочек. При этом оказалось,² что всасывание гликозидов, по сравнению с хорошо растворимыми алкалоидами, всегда требует более продолжительного времени. Не удалось найти существенных различий между отдельными чистыми гликозидами.³ Их дубильноподобные соединения, содержащиеся в сырых экстрактах, вместе с сопутствующими веществами, равно как и освобожденные от последних содержащиеся в продажных препаратах дигипурата, всасываются так же хорошо, как сами чистые гликозиды. Из сырых экстрактов растения, инфузов и тинктур дубильноподобные соединения действующих начал всасываются гораздо медленнее. Присутствие недействующих на сердце сопутствующих веществ обуславливает, следовательно, замедление всасывания.

Всосавшиеся и поступившие в кровь вещества наперстянки начинают действовать быстро, но всегда не сразу. Как на изолированном сердце,⁴ так и при внутривенном введении веществ наперстянки, наступлению их действия предшествует короткий латентный период. Это указывает на некоторую вялость их связывания, скорость которого возрастает с повышением концентрации веществ наперстянки в питающей жидкости.⁵ Поэтому понятно, что при внутривенной инъекции, которая на короткое время создает в крови высокую концентрацию, необходимое для действия количество воспринимается органами гораздо быстрее, чем при постепенном обогащении крови путем медленного всасывания из желудка и кишок. Однако в конечном итоге решающим для степени действия всегда является воспринятое сердцем количество яда. По этой причине поступление веществ наперстянки к сердцу в течение короткого времени, но в высокой концентрации, или же в течение продолжительного времени, но в большом разведении, имеет, в пределах действующих концентраций, значение только в смысле скорости действия. Этим объясняется тот факт, что введение наперстянки *per os* дает также верный и полный результат действия дигиталиса, как и внутривенная инъекция, но только через более длительное время.

¹ Ogawa, D. Arch. f. kl. Med., 1912, Bd. 108, S. 554.

² Paranjpe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1919, S. 85; ср. также Gottlieb, ibid., 1918, Bd. 83, S. 117.

³ W. Straub (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1916, Bd. 80, S. 72) нашел при другой методике, что гиталиновая фракция лучше всасывается, чем дигитоксин, строфантин и другие чистые гликозиды. Ср. также W. Straub, строение, всасывание и связывание веществ группы наперстянки: Der Weg zur rationalen Therapie (Путь к рациональной терапии); A. Frankel, Thieme, Leipzig 1933, S. 46.

⁴ О скорости действия см. Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 61, S. 256.

⁵ v. Weizsäcker, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1913, Bd. 72, S. 347.

Кроме скорости всасывания, также и наступление действия на сердце зависит от способности сердечной мышцы связывать яд, так как связывание гликозидов сердцем возрастает с повышением их концентрации в крови и медленности притока ее к сердцу, то наиболее сильное действие на сердце достигается при медленном внутривенном введении лекарства.¹ Далее следует внутримышечное введение, затем — ректальное, так как при этом способе введения не происходит задержки в печени. Оральной же применение страдает не точностью дозировки вследствие уже указанных выше колебаний скорости всасывания и включения печени, которая задерживает вещества наперстянки.

Подкожное или внутримышечное введение не может заменить внутривенного из-за более или менее выраженных местных явлений раздражения, а главное — вследствие быстрого ослабления действия на сердце в зависимости от связывания гликозидов другими органами. Внутривенное вливание остается, кроме того, всегда показанным способом применения в срочных случаях угрожающей слабости сердца.

Связывание гликозидов сердечной мышцей протекает в две фазы: ■ обратимую фазу адсорпции, или фиксации, ■ необратимую фазу действия. Первая характеризуется тем, что ■ это время еще незаметно фармакологического действия, но гликозид, который позднее окажет действие, уже рыхло связан с сердцем вследствие наступившей адсорпции, идущей очень быстро. После длившегося лишь пять секунд соприкосновения гликозидов с сердечной мышцей, его еще можно полностью удалить отмыванием. Если после соприкосновения в течение двадцати секунд попробовать отмыть гликозид, еще не вызвавший заметных изменений ■ сердце, то оказывается, что он уже прочно зафиксирован в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать вторую, необратимую фазу действия. Гликозиды наперстянки могут откладываться ■ сердечной мышце всех позвоночных. Разница между холодно- и теплокровными животными только в том, что сердечная мышца теплокровного при доставке даже очень малой концентрации гликозида, например только одной смертельной дозы строфантина в концентрации 1 : 7 000 000, может связать избирательно всю дозу яда, в то время как сердце лягушки только в том случае может связать нужное для его остановки количество гликозида (Aufbrauchdosis), если ему доставлена во много раз большая доза, или если температура повышена до 28—29° С, так как способность накапливания гликозида сердцем связана с оптимальной температурой.

В последнем случае нет разницы ■ потреблении гликозида сердцем тепло- или холоднокровного животного. Так, например, самое малое количество дигитоксина, которое должно быть связано во время фазы адсорпции для того, чтобы во время фазы действия, через 3—16 минут, в зависимости от взятой концентрации (от 1 : 50 000 до 1 : 200 000) вызвать необратимую остановку сердца,² составляет в среднем 0,0026 г на 1 г сердца лягушки, также и на 1 г сердца теплокровного. Связывание сердцем гликозида из циркулирующей крови ■ старлинговском сердечно-легочном препарате зависит от времени действия ■ концентра-

¹ H. Weese, D. med. Woch., 1931, Nr. 15.

² H. Fischer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 130, S. 111; ср. также W. Straub, Biochem. Zeitschr., 1910, Bd. 28, S. 392.

³ M. Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 112, S. 261, u. E. Lenz, ibid., 1926, Bd. 144, S. 77; v. Isssekutz, ibid., 1915, Bd. 78, S. 155. Полученные Weese для изолированного сердца кошки эффективные дозы составляют на 1 г сердца: для дигитоксина 0,0046 мг, для строфантина 0,002 мг и для сциларена 0,0022 мг.

нии гликозида.¹ Если через сердце пропускают *однократную* останавливающую на сердце дозу гликозида, в течение около 20 секунд, а затем снова пропускают нормальную кровь, то действия не наступает. Если требуется получить смертельное действие, то для этого надо, чтобы содержащая эту дозу гликозидов² кровь протекала через сердце около 34 минут. Если пропускать через сердце в течение 20 секунд кровь, содержащую четыре действующие сердечные дозы, то за это время сердце захватывает уже 25% смертельной дозы. Следовательно связывающая способность сердца тем больше, чем больше гликозида содержит притекающая к нему кровь и чем медленнее этот приток, так как при этих условиях сердце лучше всего использует возможность связывания гликозида. При терапевтическом применении гликозида рекомендуется поэтому медленное внутривенное введение.

Так как величина воспринимаемой сердцем части гликозида зависит не только от *абсолютного количества, концентрации и продолжительности адсорпции* находящегося в крови яда, но и от *поверхности адсорпции*, связываемое сердцем количество гликозида находится в зависимости и от *поверхности эндокарда и коронарной системы*. Чем больше поверхность, адсорбирующая притекающие к ней гликозиды, тем благоприятнее условия адсорбции и тем больше связываемое сердцем количество гликозидов. Это лучшее использование гликозидов наперстянки, зависящее от увеличения поверхности адсорпции и удлинения времени последней, может быть объясняет высокую чувствительность к наперстянке расширенного, гипертрофированного и недостаточного сердца.³

Фаза действия развивается, вероятно, в связи с наблюдаемым перед систолической контрактурой *увеличением набухания*,⁴ может быть и с другими химическими и физико-химическими процессами, останавливающими нормальный обмен и ведущими сердечную мышцу к смерти. Для получения таких *необратимых* соединений во время фазы действия *молекула гликозида* должна дойти до сердечной мышцы *нерасщепленной*, так как *аглюконы (генины)* образуют обычно только *обратимые*, рыхлые соединения и притом лишь при определенных, более высоких степенях концентрации, чем нерасщепленные гликозиды. Однако генинам присуще главнейшее сердечное действие наперстянки, которое поэтому нельзя ни в коем случае считать связанным с *гликозидной конфигурацией*.⁵ Последняя усиливает некоторые стороны действия наперстянки, в особенности токсическую, и в конце концов вызывает *необратимый паралич сердца*, в то время как вызываемая генинами, например гитоксигенином или гиталигенином, *остановка сердца вполне обратима*. Между обеими группами ядов наперстянки — прочно присоединяющимся дигитоксином и более преходяще действующими гликозидами строфанта, морского лука, адониса и ландыша — имеется, повидимому, еще различие в их генинах. Это различие состоит в том, что гликозиды, которые могут давать *необратимую реакцию* после своего связывания с сердечной мышцей, как, например, дигитоксин, переходят при этом отчасти в генины (дигитоксигенин),

¹ H. Weese, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 135; 1929, Bd. 141; 1930, Bd. 150.

² W. Straub, Neuere Digitalisforschung: VI. Fortbildungslehrgang, in Bad Nauheim, 1929; ср. H. Weese, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 141, S. 329; ср. также о зависимости *dosis let. minima* у лягушек от скорости инъекции: B. Behrens, *ibid.*, 1929, Bd. 140, S. 237.

³ H. Weese, см. раньше; ср. о наперстянке и массе сердечной мышцы также K. Küls u. Weilguny, Verh. d. D. Pharm. Ges., 1932, S. 95.

⁴ Schott, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 114, S. 32.

⁵ Ср. M. Cloetta, см. раньше; E. Lenz, см. раньше; H. Fischer, см. раньше.

обладающие способностью присоединяться более прочно (чем другие генины) и, кроме того, кумулировать.¹ От других же рыхло связываемых генинов нельзя ожидать кумулятивного действия. Некоторые гликозиды разрушаются уже кровью. Так, было доказано, что высокая степень выносливости крыс по отношению к веществам наперстянки отчасти зависит от способности крови крысы ферментативно расщеплять гликозид на генин и сахарный компонент.²

Особенно легко можно доказать расщепление сердечной мускулатурой и кровью сцилларена, потому что его генин — сцилларидин, в отличие от других генинов, не действует на сердце. Поэтому легко в этом случае установить, что уменьшение сердечного действия идет пропорционально происходящему расщеплению гликозида.³

В количественном отношении действие отдельных гликозидов наперстянки различно:⁴ дигитоксин, требующий относительно более продолжительного времени для реакции с сердцем, действует всего сильнее. Гиталин, который фиксируется вдвое быстрее дигитоксина, обладает только половиной его действия. Гиталигенин и гитоксигенин, которые в четыре-шесть раз быстрее связываются, оказываются раз в пятнадцать слабее дигитоксина и в шесть раз слабее гиталина. Соответственно этому и отмываемость их изменчива: в то время как гиталигенин и гитоксигенин в самое короткое время полностью отмываются от сердца, гиталин отмывается труднее или же «условно», а дигитоксин вовсе не отмывается. Другие сердечные гликозиды также обнаруживают различия связывания: в то время как гликозиды *Digitalis purpurea* более или менее прочно захватываются сердечной мышцей и дают труднообратимые адсорпционные соединения, строфантин, сцилларен, адонидин, конвалламарин и некоторые гликозиды *Digitalis lanata*, и особенности и малых терапевтических, т. е. не смертельных дозах, по большей части связываются рыхло, обратимо и отмываются. Поэтому с терапевтическими целями приходится давать гораздо большие дозы этих гликозидов, чем гликозидов *Digitalis purpurea*. Если единицу действия наперстянки для человека составляют 100—150 лягушечьих доз, — то для строфантина она равна около 1000, а для сцилларена — около 2000 лягушечьих доз. Повидимому, в общем, скорость действия, как это было доказано для дигитоксина, G-строфантина и сцилларена В₁, является просто линейной функцией концентрации.⁵

Гликозиды наперстянки связываются не только сердечной мышцей, но и другими органами: сердце захватывает лишь 7—10% введенного гликозида, большая часть которого, приблизительно половина, связывается поперечнополосатыми мышцами, меньшая (но по абсолютной

¹ Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 112, S. 262; 1920, Bd. 88, S. 113.

² W. Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1919, Bd. 84, S. 223.

³ H. Weese, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 135, S. 228; cp. Okushima.

⁴ De Giacomi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 117, S. 69; cp. Frommel, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérapie, 1928, vol. 34, p. 331; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 117.

⁵ H. Weese, см. выше, 1928; H. Fischer, см. выше; P. Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 61, S. 256; cp. Straub, см. выше, 1929 и 1933.

всего больше
и всеми
гликозида
поперечнополосатых
способ
понятно, что
и селезенк
скорость связ
кровообор
козида.²

Hatcher и
быстро исчезают из
исследованного ими
сердце и
крысы, но
стойки
способности кров
Wood⁴ наблюда
исчезают из крови,
образом — в печени

О химических
тняки сердечной
Clark'a,⁶ имеетс
связыва
твое связывание
мышцы.⁷ Однако в
ботанная ацетоном
дигитоксин, хотя в
порошок мышцы, и
как шавелевая ки
как и порошок, пр
ацетоном, фиксиру
жих сердец.⁸ Вви
объяснить лишь н
сердечники в некот
доказано исчезнов
Кроме того, неко
при недостатке ка

¹ Oppen
² H. Weese
³ Hatcher
p. 405.

⁴ W. Straub
⁵ Hanzlik
⁶ Clark, J.
⁷ R. Schli
⁸ H. Fischer
Weese u. W
Weilung, W
H. Keyu
i. d. Med.

величине большая, чем удержанная сердцем), связывается печенью, почками и всеми остальными органами, между тем как кровь¹ и легкие гликозида не связывают. Хотя при пересчете на грамм веса поперечнополосатая мускулатура обладает только четвертью связывающей способности по сравнению с сердечной мышцей, тем не менее понятно, что большая масса скелетной мускулатуры, а также печень и селезенка, лишают сердце большей части гликозида, потому что скорость связывания его органами так велика, что уже во время одного кровооборота они захватывают почти все количество гликозида.²

Hatcher и Eggleston³ установили, что гликозиды наперстянки быстро исчезают из крови у крыс, кошек и собак. Они нашли, что большая часть исследованного ими убаина обнаруживается в печени этих животных и только следы — в сердце и легких. Подобно этому, и дигитоксин частично связывается печенью крысы, но большая часть его разрушается другими тканями. По Straub⁴, стойкость крысы к действию наперстянки и строфантина зависит от способности крови к энзиматическому разрушению этих веществ. Hanzlik и Wood⁵ наблюдали, что у голубей гликозиды наперстянки также очень быстро исчезают из крови, причем большая часть их накапливается вне сердца, главным образом — в печени.

О химических реакциях, участвующих в связывании гликозидов наперстянки сердечной мышцей, мы пока недостаточно осведомлены. По мнению Clark'a,⁶ имеется зависимость между сердечными липоидами, содержанием кальция и связыванием наперстянки. За это говорят и опыты, доказавшие необратимое связывание гликозидов наперстянки с липоидами (фосфатидами) сердечной мышцы.⁷ Однако высушенная и освобожденная от липоидов мышца собаки (обработанная ацетоном и превращенная в порошок) все еще необратимо фиксирует дигитоксин, хотя в несколько меньшем количестве, чем нормальная мышца. Даже порошок мышцы, предварительно обработанный различными сердечными ядами, как щавелевая кислота, хинин, уксуснокислая медь, цианистый калий, равно как и порошок, приготовленный из загнившей сердечной мышцы, после обработки ацетоном, фиксируют дигитоксин так же, как порошок, приготовленный из свежих сердец.⁸ Ввиду этого представляется маловероятным, чтобы можно было объяснить лишь недостаточной фиксацией дигитоксина отсутствие действия наперстянки в некоторых особых случаях сердечной слабости, при которых было доказано исчезновение и липоидов и тормозящего набухание тканей кальция.⁹ Кроме того, некоторые гликозиды наперстянки, как гиталин и гиталигенин, и при недостатке кальция могут быть фиксированы сердцем и оказывать действие.¹⁰

¹ Oppenheimer, Bioch. Zeitschr., 1913, Bd. 55, S. 134.

² H. Weese, см. выше.

³ Hatcher и Eggleston, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1919, vol. 12, p. 405.

⁴ W. Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 84, S. 223.

⁵ Hanzlik и Wood, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1929, Bd. 37, p. 67.

⁶ Clark, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1913, vol. 4, p. 399.

⁷ R. Schliomensun, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 63, S. 204;

H. Kutschera-Aichbergen, Wien, Arch. f. inn. Med., 1929, Bd. 18;

H. Fischer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 130, S. 112; ср. также

Weese и Weilung, Verh. d. D. Pharm. Ges., 1932, S. 89; Külbis и

Weilung, ibid., S. 95.

⁸ W. Heyden, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 164, S. 295.

⁹ H. Kutschera-Aichbergen, см. выше; s. Verh. d. deutsch. Ges. f. inn. Med., Wiesbaden 1928, S. 415; Kapeler и Kutschera-Aichbergen, Bioch. Zeitschr., 1928, Bd. 193, S. 400.

¹⁰ J. Gander, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 164, S. 324.

Кумуляция гликозидов наперстянки. Для практического применения наперстянки длительное последствие ее отдельных доз имеет решающее значение. Когда при длительном введении наперстянки вещества ее все время поступают в кровь, сердце все больше ими обогащается. Таким образом при осторожном энтеральном применении мы в течение многих дней все больше повышаем накопление этих веществ в сердце и тем самым доводим действие до нужной высоты. Дальнейшее введение приводит при применении всех веществ группы наперстянки к кумуляции, т. е. к такому накоплению яда, которое превышает желательную меру.

О сущности кумуляции получены новые сведения, благодаря работам Н. Вауера и К. Фромгерца¹ и др. До сих пор кумуляцию объясняли как прочное накопление гликозидов наперстянки в сердце, причем главным образом этот взгляд опирался на упомянутые на стр. 489 опыты Натсхера с сотрудниками. Но новые исследования показали, что, во-первых, определение полученных на кошках минимальных смертельных доз наперстянки ошибочно, потому что животные и после части определенной Натсхером минимальной смертельной дозы все же через несколько дней гибнут и, во-вторых, значительно меньшие дозы тех гликозидов, которые известны как особенно сильно кумулирующие, как, например, дигитоксин, вообще не обнаруживают кумуляции. В-третьих, наконец, в сердцах отравленных кумуляцией кошек гистологически доказано наличие более или менее распространенных свежих некрозов мышечных волокон, особенно в левом желудочке и в папиллярных мышцах со вторичным скоплением лейкоцитов, вероятно вследствие расстройств коронарного кровообращения, в то время как на сердцах кроликов и собак, у которых явления кумуляции наступают труднее, таких изменений найти не удастся.² Из этих наблюдений, повидимому, явствует, что кумуляция состоит, собственно, не в накоплении захваченных сердцем гликозидов, а в суммировании более или менее поздно наступающих повреждений. Рассматриваемые у человека как симптомы кумуляции нарушения сердечной деятельности, по Эденса³, основаны не на чрезмерном накоплении яда, а на повышенной чувствительности поврежденного сердца к яду, которая даже улучшается (повышается), когда наперстянка снимает сердечную слабость. По ван Дюке,⁴ дигитоксин, убаин и ланадигин оказывают кумулятивное действие и у собаки; последний гликозид даже сильнее первых двух.

Опыты Л. Лендле⁵ показали, что скорость элиминирования гликозидов может иметь решающее значение для наступления куму-

¹ Н. Вауер и К. Фромгерц, Kl. Woch., 1933, S. 973, а также Н. Вауер, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 176, S. 74; *ibid.*, F. Büchner, 1934, Bd. 176, S. 59.

² F. Büchner, Verh. d. D. path. Ges., 1935, Bd. 28, S. 188.

³ Edens, Kl. Woch., 1935, Nr. 12, S. 414.

⁴ H. B. v. Dyke, Ber. der XV intern. Physiol. Congr., Leningrad—Moskau, 1935, S. 82; Heubner u. Nyary, Vers. an Ratten, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 177; E. Rothlin, Helvet. med. Acta, 1934, Bd. 1, S. 460.

⁵ L. Lendle, Verh. d. D. pharm. Ges., 1936, 12. Tg., S. 155.

Величина элиминирования, по Лендле, зависит от дозы, а у чувствительных животных скорость ее течения тироксина ее течения. После того как введенного во весь организм дозой связанную часть, т. е. дозу, связанную с сердцем до определенной части, т. е. до определенной части гликозидов, при введении дозы сердце кошкой гораздо большая, чем у других органов.

Остается отметить, что может быть и застой крови, связывают гликозиды в нормальном состоянии. Значительная часть гликозидов, повидимому, способна связываться с козидом, то, как правдоподобно становится сводными органами за счет протекания в них, что сердце у животных поверхностно и, во-вторых, система захватывает большую часть, оставляя сердце с как три четверти пилярами периферии. Этому соответствует сердце все до сих пор G-Strophantin, у дигитоксина) могут быть сердца при достаточном восстановлении нормального принимает та же лична для различия.

¹ E. Rothlin, naturf. Ges., Zürich, 1934, S. 460. Lendle, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 177, S. 59. Heubner u. Nyary, Ber. d. D. pharm. Ges., 1936, 12. Tg., S. 155.

ляции. Величина элиминирования или скорость обезвреживания составляет, по L e n d l e, для G-строфантина у кролика на час и 1 кг — 0,03 мг, а у чувствительной к кумуляции кошки — 0,006 мг; при лихорадке скорость обезвреживания повышается на 20—30%; употребление тироксина ее тоже повышает.

После того как W e e s e определил из *dosis letalis minima*, введенного во весь организм гликозида, электроотложенную и необратимо связанную сердцем при отравлении минимальной смертельной дозой часть, т. е. так называемую «эффективную» или «потребляемую» сердцем дозу R o t h l i n¹ улучшенным методом определил распределение в животном теле значительного числа сердечных гликозидов, причем оказалось, что из ординарной смертельной дозы сердце кошки связывает самое большее 12%, в то время как гораздо большая часть теряется вне сердца вследствие связывания другими органами.

Остается отметить, что, по W e e s e, отечная печень человека, а может быть и застойная печень страдающего сердечной недостаточностью, связывают гликозиды сильнее, чем нормальная печень. Утеря действия в нормальной печени, по v. N y a r y,² повидимому очень невелика. Значительное уменьшение, которое раньше приписывали печени, повидимому зависит от кишечника. Так как и остальные способные связывать органы очень быстро связывают введенный гликозид, то, как правило, при «терапевтической» дозе венозная кровь скоро становится свободной от гликозида, и распределение его в отдельных органах зависит от общего количества гликозида и количества протекающей через данный орган крови. При этом нужно учесть, что сердце участвует в связывании гликозида двумя системами поверхностностей во-первых, эндокардом своих желудочков, и, во-вторых, системой коронарных сосудов, которая, вероятно, захватывает большую часть гликозида. Та часть гликозида, которая оставляет сердце с аортальной кровью, для сердца потеряна, так как три четверти смертельной дозы гликозида захватываются капиллярами периферии.³

Этому соответствует и то, что на изолированном лягушечьем сердце все до сих пор исследованные гликозиды (Infus. Digitalis, G-Strophantin, убаин, дигитоксин, сцилларен, K-строфантин, дигитоксин) могут быть удалены из отравленного и остановившегося сердца при достаточно долгом промывании, так что наступает полное восстановление нормальной сердечной деятельности; второе отравление принимает такое же течение, как первое. Вымываемость различна для различных гликозидов. Поэтому вероятно, что связывание

¹ E. R o t h l i n, Helvet. med. Acta, 1934, Bd. I, S. 460; Verhandl. d. Schweiz. naturf. Ges., Zürich 1934, S. 422; Schweiz. med. Woch., 1935, Bd. 65, S. 467; L. L e n d l e, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, Bd. 169, S. 392 u. 585; L. L e n d l e u. H a f e r k o r n, ibid., 1934, Bd. 175, S. 248; H. W e e s e, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 176, S. 754; H. W e e s e u. J. D i c k h o f f, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 176, S. 274.

² v. N y a r y, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 165, S. 432.

³ Cp. W e e s e, см. раньше; L e n d l e u. H a f e r k o r n, см. раньше.

сердечной мышцей лягушки гликозидов представляет собой адсорпционный процесс, подобно связыванию некоторых красок. Соответственно клиническому опыту при кумуляции наперстянки можно показать и на сердце лягушки, что те концентрации, которые сами по себе слишком малы, чтобы могли вызвать отравление, достаточны для того, чтобы длительно его поддерживать.¹

Достаточная прочность соединения лекарства с сердцем, а также длительность его действия (Nachhaltigkeit) необходимы потому, что при этом мы с наибольшей безопасностью получаем требуемую при отдельных случаях заболеваний силу действия, постепенно обогащая (сердце лекарством *) при медленном всасывании при энтеральном введении. Однако слишком сильное последствие препаратов наперстянки нежелательно, потому что слишком легко вызывает кумуляцию, благодаря чему применение, например, дигитоксина становится затруднительным, и, как показал один чуть было не окончившийся смертью опыт на самом себе,² является опасным при повторении больших доз.

Оптимальной длительности действия гликозидов можно ожидать тогда, когда накопленный яд возможно долго и прочно связан с сердцем и так же долго остается неразрушенным и действующим. Из всех гликозидов дольше всего остается связанным с сердечной мышцей дигитоксин. Поэтому препараты наперстянки, содержащие дигитоксин, дольше всего действуют на сердце и даже тогда, когда в крови яд уже почти отсутствует.³

Количественно можно оценить продолжительность последствия (Nachhaltigkeit) яда при помощи двухмоментного отравления изолированного сердца⁴ или целого животного, например кошки: если первая введенная доза гликозида составляет только часть — три четверти или половину — однократной смертельной дозы, то при последующем введении второй дробной части, дополняющей (сохранившуюся в сердце часть яда) до минимальной смертельной дозы можно установить, отложена ли в сердце в деятельной форме и если отложена, то какая часть первой дробной дозы.⁵ О недостатке метода для определения кумуляции см. стр. 496 (опыты Хатчера).

Таким образом можно показать для различных сердечных гликозидов, например для строфантина и других, что большая часть их полностью разрушается уже через 24 часа; при других же гликозидах, например при дигитоксине, еще в течение ряда дней и недель можно в кошачьем сердце обнаружить значительное содержание их в деятельной форме.

¹ G. Kingisepp, Journ. of Pharmac. a. exp. Ther., 1936, vol. 55, p. 377.

² Koppe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1875, Bd. 3, S. 274.

³ Gottlieb, опыты на мышцах, получивших внутривенно наперстянку, кровь которых исследовалась на содержание гликозидов на сердцах Temporaria, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 82, S. 1.

⁴ v. Issekutz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 78, S. 155; Weese, ibid., 1930, Bd. 150, S. 14.

⁵ R. Hatcher a. J. Brody, The Amer. Journ. of Pharmacy, 1910, vol. 82, p. 360; Hatcher, Arch. of int. Med., 1912, vol. 10, p. 268; W. Storm v. Leeuwen, Pharmaceut. Weekhad, 1917, vol. 890, и Diss., Utrecht, 1919; Gluilters, Diss., Utrecht, 1920; Told, Arch. of int. Med., 1923, vol. 32, p. 779.

Так, после внутривенного введения еще 8-10 минимальных доз 28 дней; гиталин и другие гликозиды быстрее, чем дигитоксин, не оказывают никакого последственного действия. Сравнительное исследование строфантина и дигитоксина показало, что дигитоксин действует дольше, чем строфантин. Дигитоксин вводится ежедневно в той же дозе, что и строфантин. Дигитоксин тоже обладает

Постепенное заторможение сердца и органические способности занные гликозиды.

Явления кумуляции продолжительного после одиночной слезоточивости, рвоты, поноса, систолической аритмии прогрессирует, наступление сердечного блока (тяжелых отравлений) на животных редкое его.

Клинический сдвиг препаратов долгого времени, вызывая кумуляцию, пример строфантина после последнего избежать опасности трети гликозидов или порошке ли

Согласно ска Hatcher vol. 4, p. 112; Hatcher a. H. van Es L. W. Weese, p. 375; Fränkel a. Fränkel vol. 4, p. 112; H. Haag, Journ. veld, Arch. f. exp. vol. 150, p.

Так, после внутривенного введения водного настоя наперстянки или ее спиртовой настойки еще 8—16 дней сердцем кошки удерживаются количества, равные 10—35% минимальной смертельной дозы, которые могут, таким образом, явиться причиной кумуляции. Чистый дигитоксин требует для полного обезвреживания даже 28 дней; гиталин или содержащиеся в *Digitalis lanata* гликозиды разрушаются быстрее, чем дигитоксин, а потому они, подобно строфантину, или не представляют никакой опасности кумуляции, или же очень слабую.¹

Сравнительное исследование на животном показывает, что подкожная инъекция строфантина оказывает влияние на пульс уже через несколько часов *но при этом последствие* несравненно более преходящее, чем от действующих доз дигиталина и дигитоксина. После подкожной инъекции дигитоксина требуется гораздо большее время для того, чтобы обнаружилось действие на пульс. Зато дигитоксину свойственно и самое сильное последствие, и разность между величиной ежедневно вводимых доз и действующей одиночной дозой при дигитоксине должна быть наибольшей, если желательно избежать кумуляции (F r ä n k e l).² Дигален тоже обладает ясно выраженным кумулятивным действием (F r ä n k e l).³

Постепенное затухание действия наперстянки и возвращение к норме сердца и организма после несмертельного отравления обусловлены способностью сердца и тканей разрушать воспринятые и связанные гликозиды. ⁴

Явления кумуляции представляют собой симптомы отравления при продолжительном введении, сходные с симптомами, наблюдаемыми после однократной слишком большой дозы. Они начинаются с тошноты, рвоты, поносов при сильном замедлении пульса и его экстрасистолической аритмии, обычно типа bigeminus. Если кумуляция прогрессирует, наступает угрожающее замедление пульса вследствие сердечного блока (автоматия желудочка). У человека даже при самых тяжелых отравлениях не всегда дело доходит до наблюдаемого в опытах на животных перехода замедления пульса в токсическое ускорение его.

Клинический опыт учит, что *малые терапевтические дозы* различных препаратов наперстянки могут назначаться в течение очень долгого времени, даже месяцами, с небольшими перерывами, не вызывая кумуляции. При применении внутривенных инъекций, например строфантина, строго необходимо выждать больше 24 часов после последнего орального введения препарата наперстянки, чтобы избежать опасности кумуляции, так как большая часть, почти две трети гликозидов наперстянки, содержащихся в настое, тинктуре или порошке листьев, разрушается только через 24 часа.

Согласно сказанному, *терапевтической целью* *исследования* Ther. 1912.

¹ Hatcher a. Eggleston, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1912, vol. 4, p. 112; Hatcher, Arch. of int. Med., 1912, vol. 10, p. 268; Hatcher a. Haag, Journ. of Amer. med. Assoc., 1929, vol. 18, p. 670; L. W. van Esveld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, vol. 160, p. 375; Weese, ibid., 1930, vol. 150, p. 14.

² Fränkel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1907, Bd. 57, S. 123.

³ Fränkel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1907, Bd. 3, p. 117; Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1912, vol. 10, p. 268; Hatcher

* Hatcher a. Eggleston, Journ. of Pharm. vol. 4, p. 112; Hatcher, Arch. of int. Med., 1912, vol. 10, p. 268; Hatcher a. Haag, Journ. of Amer. med. Assoc., 1929, vol. 18, p. 670; L. W. van Esvel d, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 160, S. 375; Weese, ibid., 1930, vol. 150, p. 14.

цептурной прописи в большинстве случаев является вызывание достаточно длительного последствия сердечных гликозидов без более серьезных явлений кумуляции. При этом надо особенно подчеркнуть, что известная, умеренная способность кумуляции является неизбежным предварительным условием желательного более длительного удержания сердечной мышцей этих, единственных в своем роде, лечебных средств. Именно на этом основано более длительное последствие этих ценных сердечных средств, которые, вызывая, между прочим, более длительное изменение основных физико-химических свойств сердечной мышцы, тем самым делают ее на более продолжительное время способной к более сильной механической работе. Сердечный гликозид с очень малой способностью к кумуляции, наоборот, может обладать лишь очень малой способностью захватываться сердцем и, понятно, должен отвечать совсем другим терапевтическим целям, чем гликозид с сильной кумуляцией и продолжительным последствием.

Первой цели лучше всего отвечают медленно, но длительно действующие, содержащие дигитоксин препараты, а также широко применяющийся во Франции препарат под названием Digitaline, представляющий собой дигитоксин. Для второй цели достаточно применения быстро, но недолго действующих гликозидов, например строфантина или сцилларена, которые менее пригодны для поддержания длительного состояния дигитализирования, а скорее — для того, чтобы быстро поднять в данный момент резко ослабленную силу сердца. Среднее положение между дигитоксином и строфантином в смысле способности быть захваченным сердцем занимают побочные гликозиды листьев наперстянки, повидимому гиталин, гитоксин и богатый гиталином, получаемый из листьев наперстянки путем экстрагирования холодной водой — веродиген (Verodigen), а также гликозиды из *Digitalis lanata*.

Рвота от наперстянки. Чаще всего проведение курса лечения наперстянкой затрудняется появлением тошноты и рвоты. Это — так называемая *диспепсия от наперстянки*. Ее причина лежит, несомненно, не в прямом, а в *рефлекторном* возбуждении рвотного центра с различных органов: в начале лечения — со *слизистой желудка*, а при более или менее длительном, в том числе и внутривенном введении больших доз самых различных сердечных гликозидов возбуждения идут с *сердца* или же с *печени*.

Рвота, вызываемая со слизистой желудка, происходит главным образом тогда, когда при тяжелых застойных катарах большая чувствительность слизистой желудка совпадает с местным раздражающим действием слишком долго остающихся в желудке действующих начал наперстянки. У некоторых больных уже после очень короткого внутреннего применения ее развиваются тошнота, рвота; подобным же образом можно экспериментально у кошек путем скармливания им порошка листьев наперстянки вызвать рвоту со слизистой желудка раньше, чем произойдет всасывание действующих гликозидов в заметном количестве.¹ Ввиду того, что, как показали опыты, не только сердечные гликозиды,

¹ Gottlieb u. Ogawa, Münch. med. Woch., 1912, Nr. 42 u. 43; Gottlieb, Med. Kl., 1913, Nr. 50.

... сапонинотоксичности
... могут развиться
... длительной
... 1 от приме
... в этих случаях
... ответственн
... Диспепсия
... Это доказы
... тракта. внут
... тошноту и
... главным об
... рвоты. выз
... сосудов
... тогда, ко
... сомнито
... после полн
... вызывать
... главным обра

Различные с
... преже
... как хлоретон, н
... как пантопон,
... стянки, в то вре
... гидрат, параль
... ствуют; валери

Оценка (ва
... титоксина в ли
... но оно не прои
... сравнительные
... листья облада
... ствовало бы н
... метода опреде
... только фарм

¹ Об избеж
... наперстянки пр
... Holste, Arch
... u. H. Meyer
... ² Hatch
... vol. 14, p. 113;
... Arch. int. Med
... S. 37; E d d
... p. 295.
... ³ Dres
... vol. 27, p. 1
... ⁴ P. J.
... 1929, vol. 37
... S. 342; K r
... ⁵ Zieg
... Focke, i
... бодное изло
... ⁷ Фарм
... H o u g h t
... Ärzte, 189

но и сапониноподобные вещества листьев наперстянки, как дигитонины и другие, могут раздражать слизистую желудка при болезненном его состоянии и более длительной задержке в нем следует ожидать вообще меньшего местного действия¹ от применения очищенных препаратов.

В этих случаях еще целесообразнее ректальное или парэнтеральное введение соответствующих препаратов наперстянки.

Диспепсия от наперстянки может быть вызвана не только со слизистой желудка.² Это доказывается тем, что и после удаления всего желудочно-кишечного тракта, внутривенное введение веществ наперстянки вызывает у кошек и собак тошноту и остальные сопровождающие рвоту симптомы. Эта рвота вызывается главным образом (как рефлекс *) с самого сердца. Хотя и клинически известна рвота, вызываемая как рефлекс с сердца, например во время спазма коронарных сосудов при *angina pectoris* и т. п., и хотя рвота от наперстянки иногда наступает тогда, когда применяются большие действующие дозы наперстянки, но все-таки сомнительно, вызывается ли она исключительно с сердца, так как и после полной денервации сердца гликозиды наперстянки, строфанта и др. могут вызывать рвоту.³ Повидимому в рефлекторной рвоте от наперстянки участвует главным образом печень.⁴

Различные средства, успокаивающие центральную нервную систему, прежде всего снотворные, действующие на мозговой ствол, как хлоретон, наутизан, люминал, веронал, сомнифен, далее опиаты, как пантопон, морфин, кодеин, — могут прекратить рвоту от наперстянки, в то время как снотворные, действующие на кору, как хлоралгидрат, паральдегид, уретан и соли брома, а также атропин, не действуют; валериана действуют лишь слабо.⁵

Оценка (валоризация) препаратов наперстянки. Содержание дигитоксина в листьях наперстянки может быть определено химически, но оно не пропорционально силе действия листьев, как это показали сравнительные исследования *Ziegenbein'a*, *Focke*⁶ и др.; листья обладают гораздо более сильным действием, чем это соответствовало бы наличию в них одного дигитоксина. Однако химического метода определения других гликозидов не имеется, а потому возможен только фармакологический метод оценки.⁷

¹ Об избежании раздражающего действия с помощью очищенных экстрактов наперстянки при подкожном введении см. *Cow*, *Bioch. Zeitschr.*, 1912, Bd. 6; *Holste*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1913, Bd. 73, S. 457; *P. Freud* u. *H. Meyer*, *D. med. Woch.*, 1922, Nr. 37.

² *Hatcher* a. *Eggleston*, *Journ. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1912, vol. 14, p. 113; *Eggleston*, *ibid.*, 1916, vol. 9, p. 11; *Hatcher* a. *Weiss*, *Arch. int. Med.*, 1922, vol. 29, p. 690; *Journ. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1927, vol. 32, S. 37; *Eddy* a. *Hatcher*, *Journ. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1928, vol. 33, p. 295.

³ *Dresbach* a. *Waddell*, *Journ. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1926, vol. 27, p. 1; 1928, vol. 34, p. 43.

⁴ *P. J. Hanzlik* a. *D. A. Wood*, *Journ. of Pharm. and exp. Ther.*, 1929, vol. 37, p. 67.

⁵ *S. H. Averbeck*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, Bd. 157, S. 342; *Krasso*, *Wien. kl. Woch.*, 1930, Nr. 20.

⁶ *Ziegenbein*, *Arch. f. Pharm.*, 1902, Bd. 240, H. 6, S. 454; *Focke*, *ibid.*, Okt. 1903, Bd. 241, S. 669; *ibid.*, 1929, S. 169; здесь собственное изложение; ср. также *Wasicky* сопр., *Arch. Pharmacie*, 1926, Bd. 1.

⁷ Фармакологическая стандартизация была введена впервые в 1898 г. *Houghton*, *Journ. of Amer. med. Assoc.*, 1898; *Jaquet*, *Korr.-Bl. f. Schweiz. Ärzte*, 1898; последние определяли самую малую дозу наперстянки, которая

Определение силы действия наперстянки и ее галеновых препаратов необходимо, потому что они обнаруживают очень большие различия в этом отношении, составляющие для листьев, собранных в один и тот же год, 100—200% — в зависимости от места их происхождения.

Еще больше значения имеет продолжительность хранения листьев наперстянки.¹ В некоторых случаях при хранении в течение года сила действия листьев падает до четверти прежней величины. Эти различия в ценности листьев делают понятными и большие колебания силы действия галеновых препаратов.² Поэтому ни для какого другого вещества так остро не стоит вопрос о замене лекарственного сырья непостоянного состава препаратами с определенной силой действия. Только тогда лечебное применение наперстянки станет на твердую почву.

Физиологическая сила действия листьев наперстянки, препаратов ее, а также ее гликозидов, может определяться различными способами. Для этого можно использовать в качестве конечной реакции полное развитие действия на сердце, т. е. остановку желудочка, или определять, подобно серологическим методам, наименьшую смертельную дозу яда, достаточную, чтобы вызвать смерть лягушки через 12—24 часа после инъекции в лимфатический мешок или же независимо от времени наступления смерти (метод без учета времени по Straub'y).

При методах валоризации, в которых наступление остановки сердца является опознавательной реакцией на действие наперстянки, пользуются:

1) цельными животными — собаками, кошками, кроликами, морскими свинками, лягушками, которым внутривенно или подкожно вводятся гликозиды в определенной дозе, концентрации и с учетом времени введения препарата (Hatcher и Brody, Storm van Leeuwen, v. Nyiri и Dubois³);

2) сердцем, работающим изолированно,⁴ например сердцем лягушки, по Straub'y, кошки — по Langendorff'y;

3) сердцем, которое включено в искусственное кровообращение, например сердцем кошки в сердечно-легочном круге кровообращения, причем оно является единственной областью воздействия сердечных гликозидов, так как при данных условиях ни кровь, ни легкие не связывают гликозидов в количествах, сколько-нибудь заслуживающих внимания. Для оценки препарата можно использовать и остановку от наперстянки изолированного и долго ритмически сокращающегося в рингеровском растворе синуса сердца лягушки (синусный метод по Mansfeld'y).⁵ Наконец, заслуживает внимания предложенный Hanzlik'ом⁶ метод валоризации, при котором пользуются как конечной реакцией наименьшим

убивала лягушек в течение 12 или же 24 часов после инъекции препарата наперстянки в грудной, лимфатический мешок.

¹ Focke, см. выше и Therapie d. Gegenwart, июнь 1904.

² Fränkel, Therapie d. Gegenwart, март 1902.

³ Hatcher a. Brody, см. выше; Storm v. Leeuwen, см. выше; v. Nyiri a. Dubois, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1930, vol. 40, p. 373.

⁴ Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62, S. 307; Holste, ibid., 1911, Bd. 66, S. 161; Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1914, Bd. 15, S. 385; H. Fühner, D. med. Woch., 1930, fr. 41; H. Fasching, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 156, S. 211 (о фармакологическом определении содержания строфантина в растворах), а также W. Straub, Bioch. Zeitschr., 1910, Bd. 28, S. 407.

⁵ G. Mansfeld u. Horn, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 132, S. 257; 1929, Bd. 144, S. 46.

⁶ P. J. Hanzlik, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1929, vol. 35, p. 363; Hanzlik a. Stockton, ibid., 1929, vol. 35, p. 393; J. H. Burn, ibid., 1930, vol. 39, p. 102.

еще вызывающим рвоту количеством гликозида после внутривенного введения голубям.

Комиссией при Лиге Наций предложены в качестве интернациональных методов стандартизации¹ следующие способы валоризации препаратов: а) метод (внутривенного) вливания кошке,² при котором устанавливается (минимальное) количество гликозида на 1 кг веса животного, потребное для остановки желудочков сердца при медленном вливании, и б) более простой и дешевый метод испытания на лягушке,³ при котором определяется минимальная смертельная доза без учета времени введения испытуемого препарата. По последнему методу, в Германии, начиная с 1 января 1928 г. проверяются в обязательном порядке все продаваемые аптеками *Folia Digitalis*, причем 1 г листьев должен вызвать смерть такого количества только что пойманных осенних лягушек, общий вес которых составляет в среднем 2000 г (1500—2000), при явлениях отравления наперстянкой с систолической остановкой сердца в течение четырех часов, т. е. должен содержать 2000 лягушечьих доз (F. D.).⁴ * Однократная терапевтическая доза, составляющая 0,1 г, содержит следовательно приблизительно 200 F. D. Сравнение со стойкими и проверенными по методу на кошках стандартными препаратами, выпускаемыми комиссией при Лиге Наций, всегда дает возможность точной проверки. Иногда результаты проверки, полученные по обоим методам (на кошках и на лягушках) могут дать различные величины. В то время как, например, дигитоксин при проверке обоими методами дает одинаковые результаты, чистые гликозиды — гиталин и гитоксин, а равно генины, обнаруживают сильное действие на кошку и относительно слабое действие на лягушку.⁵

В начале введения валоризации чаще всего применялся метод оценки препаратов наперстянки с помощью так называемого *одночасового метода*,⁶ при котором за конечную реакцию принималась систолическая остановка сердца, развивающаяся через час после инъекции в лимфатический мешок *Rana temporaria*. Способ оказался неточным, потому что при постановке серий опытов приходится считаться с многочисленными индивидуальными колебаниями скорости всасывания и более или менее быстрого обезвреживания яда. Для исключения этих источников ошибок предложили было удлинить время испытания.⁷ При валоризации на изолированном сердце приходится учитывать также и непосредственное ядовитое действие на сердце дигитонинов, калийных солей и т. п., если только имеют дело не с чистыми гликозидами или высокоочищенными экстрактами. Кроме животных организмов, в числе которых применяли также мышей и золотых рыбок, предлагали пользоваться для биологической оценки наперстянки и растительными объектами, например прорастающими семенами *Lupinus* a.⁸ Степень задержки роста, вызываемой гликозидами наперстянки, дает хорошо сравнимые с другими методами величины. В противоположность этому, все по-

¹ Knauffl-Lenz, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 29, p. 1; с соответствующей литературой; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 135, S. 259; Handb. d. biol. Arbeitsmethoden, 1931, Abt. IV, T. 7 B.

² Hatcher и Brody, см. выше; R. Magnus, Die Digitalis etc. Berlin, Springer, 1923.

³ W. Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1916, Bd. 80, S. 52 и 72; A. Heffter, Berl. kl. Woch., 1917, Nr. 28; метод без времени достаточно точен: Behrens, Gros u. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 167.

⁴ * По Ф. VII СССР 1 г листьев наперстянки должен содержать 66—50 лягушечьих единиц (определенных по методу ФVII).*

⁵ K. Fromherz u. a. Welsch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 161, S. 266.

⁶ L. W. Famulener a. A. B. Lyons, Pharmaceutical Arch., 1902; Proc. Am. Pharm. Assoc., 1902, vol. I, p. 415; ср. R. Gottlieb, Münch. med. Woch., 1908, Nr. 24.

⁷ E. P. Pick a. R. Wasicky, Wien. med. Woch., 1917, Nr. 6.

⁸ D. Macht u. J. C. Krantz, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1927, Bd. 31.

пытки добиться практически применимого количественного определения гликозидов с помощью химических или колориметрических¹ методов не привели к цели. Поэтому приходится считать биологические методы оценки единственно пригодными.

Путем физиологического определения ценности препаратов мы получаем надежную меру определения *силы действия* качественно однородных препаратов. Из этого, однако, нельзя сделать заключения о *способе действия* данного препарата на человека, так как в этом случае применение гликозида связано с другими условиями, чем в опыте на животных.² Уже изменения, претерпеваемые в желудочно-кишечном канале человека, и различные условия всасывания гликозидов, а также их дальнейшая судьба в различных органах, особенно в печени, почках и мышцах, должны оказывать существенное влияние на их действие. Полная фармакологическая характеристика препаратов этих гликозидов требует поэтому, кроме проверки на лягушке или кошке, еще и опытов с различными методами введения при учете условий всасывания, связывания, времени и степени связывания в сердце и других органах, далее учета побочных действий (непереносимость при парэнтеральном введении, опасность кумуляции, рвотное действие и т. д.) и условий введения и разрушения.³

Терапевтически применяемые препараты наперстянки. В то время как применение содержащего алкалоиды лекарственного сырья почти вытеснено применением чистых алкалоидов, например алкалоидов опия и Solanaceae,^{4*} при лечении наперстянкой, за исключением определенных случаев терапевтической необходимости, применение нечистой смеси гликозидов в форме листьев или их экстрактов оправдало себя в течение десятилетий. В клинической практике такую форму применения часто предпочитают употреблению чистых глико-

¹ W. Bieler u. Rist, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 102.

² Ср. Fromherz, Fortschr. d. Ther., 1931, H. 17, а также F. Grünbaum, по которому электрографические изменения сердца (токсическое отрицательное обращение зубца T и понижение сегмента R—T) являются гораздо более тонкими вспомогательными средствами для определения границы между терапевтической и токсической дозами, чем опыт на животном (Zeitschr. f. kl. Med., 1932, Bd. 120, S. 415; 1931, Bd. 116, S. 746); о том же D. Scherf, Die Digitalisbehandlung und das Elektrokardiogramm (Лечение наперстянкой и электрокардиограмма), VIII Fortbildungslehrgang, Bad Nauheim 1931.

³ Knaffl-Lenz, Об оценке препаратов наперстянки, Festschrift für Bürgi, Basel 1932, S. 176; Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 83, S. 117; De Lind van Wijngaarden, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 112, S. 252; Bd. 113, S. 40 u. 59; Bd. 114, S. 21; L. W. van Esveld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 160, S. 375; H. Weese, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 141, S. 329; 1930, Bd. 150, S. 14; Martin, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1927, vol. 31, p. 229; Gilchrista Lyon, ibid., p. 319; J. H. Burna J. W. Trevan, The pharm. Journ., 1926, vol. 117, p. 439; Trevan, Prove of the Roy. Soc., B. 1926, vol. 101; T. Alday Redonnet, Gaceta Med. Esp., Madrid 1929—1930; v. Nyiria Dubois, Journ. of Pharm., 1930, vol. 40, p. 373. О сравнительных данных оценки препаратов наперстянки «без учета времени» на лягушке см. B. Behrens, O. Gross u. F. Heidelbrandt, Münch. med. Woch., 1931, Nr. 49; ср. также B. Behrens, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 140, S. 237.

^{4*} Семейство растений, содержащих алкалоиды группы атропина.*

зидов. Так как различные вещества, действующие совместно при лечебном применении листьев наперстянки и их галеновых препаратов, обнаруживают ясные различия в характере своего действия, скорости всасывания и длительности последствия, вполне возможно допустить, что преимущества листьев лежат в комбинации различных действующих начал.¹ Кроме того, взаимодействие между тремя содержащимися в листьях гликозидами или ферментативно от них отщепившимися аглюконами, а также наличие в листьях других веществ, содействует тому, что в чистом виде нерастворимые или же труднорастворимые в воде и термолабильные вещества в большей своей части становятся хорошо растворимыми и стойкими против нагревания. Так $\frac{1}{2}$ —1% водный настой (Infusum), нагревавшийся 15 минут при 90°^{2*} содержит почти 90% всех действующих веществ. Такое же исчерпывающее извлечение гликозидов гарантирует и 10% Tinctura Digitalis, приготовляемая посредством извлечения холодным спиртом, равно как фракционированное извлечение холодной водой и 50% алкоголем.³ Единственная невыгода, по сравнению с очищенными препаратами и отдельными гликозидами, энтерального введения листьев наперстянки и приготовленных из них неочищенных водных и алкогольных экстрактов заключается иногда в более сильном раздражающем действии на желудок, зависящем от наличия балластных веществ и более неравномерном и медленном всасывании.

Листья наперстянки. Наряду с тинктурой, листья наперстянки являются наиболее целесообразной формой применения ее действующих начал, потому что эти лекарственные формы содержат в себе все гликозиды наперстянки в достаточных количествах и длительно сохраняют эти начала, в том числе, как медленно, но дольше всего действующий дигитоксин, так и действующие быстро, но более мягко и более кратковременно сопутствующие ему гликозиды — гиталин и гитоксин.

Дозировка листьев наперстянки и их галеновых препаратов должна быть различна, в зависимости от длительности применения, потому что при медленном всасывании и постепенном накоплении, а также вследствие характерного последствия активных начал листьев, важна не столько величина разовых доз, сколько суточная доза, а также количества, введенные в течение всего курса лечения (максимальная доза 0,2 pro dosi, 1,0 pro die, * по ФVII дозировка та же *). Как общее правило, надлежащей дозировкой порошка достаточно эффективно действующих листьев можно считать 3—4 дозы по 0,1 ежедневно. Такое лечение следует продолжать 3—4 дня, но (при этой дозе) не дольше. Если полный терапевтический эффект получается уже на второй-третий день, то хорошие специалисты в области лечения наперстянкой советуют или прекратить прием лекарства

¹ E. Bürgi, D. med. Woch., 1921, Nr. 22, Jahreskurse f. ärztl. Fortbildungsk., S. 1020; W. Wiechowsky, Ther. Halbmonatschr., 1921, S. 681.
² См. ниже примечание о приготовлении инфуза.*
³ Focke, Jahresber., 1924, Caeser u. Loretz; ср. Magnus с сопр. Die Digitalis etc., Berlin 1923.

или уменьшить дозу. Таким путем вернее всего можно избежать кумулятивного действия.¹ Другие авторы придерживаются того взгляда, что лечение наперстянкой оказывает более длительное действие, если продолжать прием порошка листьев и после наступления лечебного эффекта до тех пор, пока общее количество не составит 2,0—2,5. Наконец рекомендовано было и длительное назначение малых суточных доз (около 0,1 pro die), которые организм может обезвреживать в течение продолжительного времени без явлений кумуляции.

Колебания в действии отчасти могут быть объяснены изменчивыми условиями ферментативного расщепления в желудке и кишечнике, различной всасываемостью различных гликозидов и их смесей и различиями всасывающей способности слизистой кишок, а также скорости и прочности связывания сердцем и внесердечными местами задержки гликозидов, прежде всего — печенью, почками и мышцами. Однако мы еще далеко не в состоянии расчленить все эти переплетающиеся друг с другом соотношения, а потому — при всяком курсе лечения наперстянкой необходимо постоянное наблюдение за работой сердца, диурезом, весом больного и т. д. В общем, чувствительность больного сердца к наперстянке больше, чем здорового, а у недостаточных и гипертрофированных сердец она, вероятно, особенно повышена вследствие усиленной способности связывать гликозиды. Далее, оказалось, что *аритмия, обусловленная перевозбуждением очагов возникновения возбуждения в предсердиях и косвенно вызываемая ею недостаточность сердца* изменяются в благоприятную сторону под (отрицательно *) хронотропным действием *небольших доз наперстянки*.² В таких случаях обычно устраняется особенно легко недостаточность сердца при очень частом и неправильном пульсе.³ Наоборот, при *сердечной недостаточности*, зависящей не от расстройства возникновения возбуждений, а от ухудшения *сократительной способности сердечной мышцы*, благоприятно действуют *только большие дозы наперстянки*. Точно так же при лихорадочных состояниях⁴ и тиреотоксической сердечной недостаточности⁵ требуются обычно большие дозы (например вместо трех раз в день — четыре раза по 0,1 порошка наперстянки), в то время как при гипертониях и далеко зашедшем артериосклерозе обычно можно ограничиться малыми дозами.

Американский метод (Eggleston), при котором рекомендуют давать очень большие дозы наперстянки в течение короткого срока (1—1½ дня), не безопасен, так как не учитывает индивидуально очень различной чувствительности к наперстянке и легко может привести к кумуляции и к токсическим или даже смер-

¹ Cp. Fränkel, Ergebn. d. inn. Med., 1908, Bd. I, S. 68.

² Fahrenkamp, D. Arch. f. kl. Med., 1916, Bd. 120, S. 1.

³ Cp. Krehl, D. Arch. f. kl. Med., 1919, Bd. 128, S. 165.

⁴ Ludwig Traube, Ges. Beitr., 1850, Bd. 2; G. Liebermeister, Beihefte zur kl. Med., 1908, H. 8, S. 209; v. Romberg, Lehrbuch d. Krankheiten d. Herzens u. d. Blutgefäße (Учебник болезней сердца и кровеносных сосудов), Stuttgart 1925, S. 408.

⁵ L. Braun, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1929, Bd. 68, S. 106; N. Jagić, Wien. kl. Woch., 1932, Nr. 41.

тельным расстройствам ритма.¹ Кроме того, в результате кумуляции может наступить и токсическое сужение сосудов, например венечных при *angina pectoris*, и сосудов почек с токсической анурией² и рвотой; эти симптомы нужно считать серьезным предупреждением против продолжения приема наперстянки.

Лихорадящие люди и животные,³ как показывает опыт, переносят поразительно большие дозы гликозидов наперстянки, в некоторых случаях (в опытах над животными) даже большие двойной смертельной дозы. Причина этого, может быть, лежит в ускорении обезвреживания при повышенной температуре, т. е. в более быстром разрушении (расходовании) гликозидов кровью, мышцами, перорально проводимой терапии наперстянкой при лихорадочных состояниях сердечных больных, а также и повышенная после прекращения лихорадки реакция на наперстянку у больных, проявлявших до этого резистентность к ней.⁵

Указывают, что на больших высотах, т. е. при низком барометрическом давлении, наперстянка действует ядовитее, чем на уровне моря.⁶

Именно потому, что терапевтически необходимая дозировка наперстянки в отдельных случаях может быть очень различна, необходимо при лечении наперстянкой знать силу действия применяемой дозы; иначе к одному неизвестному — колеблющейся чувствительности — прибавляется еще второе неизвестное. Ввиду этого всегда необходимо применять *Folia Digitalis titrata* (физиологически выверенные экстракты наперстянки) или же чистые вещества, сила действия которых известна. Так как в Германии с 1 января 1928 г. отпускаются только проверенные официальными испытаниями на постоянство силы действия *Folia Digitalis* в склянках и в запаянных ампулах (до 2,0), где *Folia Digitalis titrata* или *normata* идентичны с *Folia Digitalis* фармакопей, при прописывании *Folia Digitalis ex ampulla* нужно брать порошок наперстянки из не вскрытой до того ампулы, а остаток — выбросить.

Содержание гликозидов в листьях наперстянки подвержено некоторым колебаниям. Образование гликозидов начинается вместе с развитием первой пары листков и достигает максимума ко времени окончания роста листьев, т. е. у двухлетних видов — к концу цветения в июне — июле, у однолетних — в конце лета и осенью. Выращенные в цветниках растения могут не обладать активностью.⁷

¹ H. Schaffer, Verh. d. Ges. f. Kreislaufforsch., Bd. 4, S. 36, Dresden 1931.

² A. W. Meyer, Digitalistherapie, Jena 1912; Romberg, Münch. med. Woch., 1913, Nr. 11; Jarisch, Berl. kl. Woch., 1919, Nr. 52; Ortner, Wien. med. Woch., 1914, Nr. 9.

³ F. Herzog u. H. Schwarz (Опыты на кроликах и на кошках), Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 151, с литературой.

⁴ Weese, Kl. Woch., 1932, Ber. Med. Ges., Düsseldorf Jan., 1932; Weese u. Weilguny, Verh. d. deut. pharm. Ges., 1932, S. 89; Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 61, S. 256; J. W. G. Gunn, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1914, vol. 6, p. 39; Sollmann, Mendenhall a. Stingel, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1915, vol. 6, p. 533; Hirschfelder et al. (Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1920, vol. 15, p. 427), J. Gander (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 164, S. 324) нашли, что при повышении температуры тела как у холодно-, так и у теплокровных животных, ядовитое действие на них гликозидов наперстянки усиливается.

⁵ v. Romberg, см. выше.

⁶ D. I. Macht, Amer. Journ. of Physiol., 1931, vol. 97.

⁷ W. Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1916, Bd. 80, S. 52; Münch. med. Woch., 1917, Nr. 16; Bioch. Zeitschr., 1917, Bd. 82; Arch. d. Pharm., 1918, Bd. 296; Focke, 1924, 1. с.

Свежие, невысушенные листья теряют в первые дни до 24—34% силы действия. Оптимальная температура сушки 55—65°. Высушенные таким образом листья могут потом сохраняться ^{1*} годами без изменения, в то время как высушенные при более низкой температуре могут при хранении обнаружить повышение активности. ²

Алкогольные и водные экстракты. Ближе всего к листьям наперстянки по характеру и силе действия, а также и по стойкости, стоят спиртовые экстракты, прежде всего *Tinctura Digitalis*. ³ Если она приготовлена из физиологически проверенных листьев наперстянки, то отвечает всем требованиям, которые могут быть предъявлены к хорошему и равномерно действующему препарату наперстянки для длительного применения, поэтому в Англии и Америке пользуются преимущественно тинктурой. Она назначается по 10—20 капель или по 0,5—1,0 см³ несколько раз в день; максимальная разовая доза — 1,5, максимальная суточная 5,0 см³. ^{4*} В Англии и Америке дают 1 см³ четыре раза в день, так что через пять дней достигается полная терапевтическая доза в 20 см³, вслед за чем можно без опасности кумуляции продолжать еще длительное время прием по 1 см³ в сутки.

Предложенный Eggleston⁵ и применяемый в североамериканских госпиталях «интенсивный метод» заключается в том, что необходимое для взрослого человека весом около 75 кг количество тинктуры — около 20 см³ — дают в течение суток, причем в первые восемь часов — половину всей порции, т. е. 10 см³, а в три следующих шестичасовых периода — 6,0, 2,5 и 2,5 (1,5? *) см³ тинктуры.

Наряду с листьями наперстянки и *Tinctura Digitalis*, наиболее употребительными формами введения наперстянки являются водные вытяжки, полученные горячим или холодным способом, и прежде всего — *Infusum Digitalis*. Состав и содержание гликозидов в *Infusum*, естественно, зависит от способа приготовления. В то время как 1/2 — 1% инфузы, приготовляемые экстрагированием в течение 15 минут при температуре не выше 90° (пропись голландской фармакопеи), содержат почти все количество действующих начал листьев, при настаивании нельзя избежать потерь, если листья экстрагируются при температуре кипения воды, но в течение более короткого времени (пропись немецкой и американской фармакопеи), и поэтому таким путем нельзя получить настой с полной силой действия; однако и эти инфузы содержат все действующие гликозиды листьев наперстянки в достаточном количестве, потому что остальные растворимые вещества ^{6*} листьев удерживают в растворе гликозиды, которые при этих условиях лучше переносят нагревание, чем выделенные чистые ве-

^{1*} В хорошо закупоренных склянках без доступа влаги и воздуха. *

² C. de Lind van Wijngaarden, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 113, S. 59.

³ C. de Lind van Wijngaarden, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 114, S. 21; ср. также G. Joachimoglu, ibid., 1920, Bd. 86, S. 307.

^{4*} По Фармакопее СССР высшая однократная доза 1,0, высшая суточная 3,0. *

⁵ C. Eggleston, Arch. intern. Med., 1915, vol. 16, p. 1; далее G. C. Robinson, Journ. of Amer. med. Assoc., 1919, vol. 73, p. 716.

^{6*} Сахаристые, крахмалистые, белковые, обладающие свойствами обволакивающих веществ. *

щества. ^{1*} Инфузы (настои) имеют перед порошком листьев то преимущество, что скорее и полнее всасываются, но также и тот недостаток, что хуже сохраняются, в особенности в теплом помещении. Для многодневного употребления рекомендуют ^{2*} прибавление 3—5% винного спирта или разведенной соляной кислоты, но не щелочей; стерилизованные инфузы сохраняются (неопределенно *) долго. Прописывают инфуз в концентрации 1 : 200 несколько раз в день, но не чаще чем через 2 часа по 1 столовой ложке. Инфузы могут быть с успехом применены и в клизмах, так как они не вызывают раздражения; при этом обычно вводится 50—60 см³ инфуза из 0,5—1,0 листьев наперстянки (однократная доза).

Кроме инфуза можно готовить экстракты мацерацией ^{3*} листьев наперстянки холодной водой или же 25% спиртом. Такой 9% экстракт, полученный при 48-часовом извлечении листьев наперстянки, очищенный взбалтыванием с хлороформом и стерилизованный, представляет собой пригодный для подкожного введения *Liquor Digitalis ad injectionem* (*Digisol ad inject.*) голландской фармакопеи (6-е издание). Наибольшая разовая и суточная доза 5 см³. ⁴

Эти важнейшие из приводимых препаратов наперстянки являются официальными во всех государствах, помещены в их фармакопеях и при недорогой цене являются более или менее постоянными в отношении своих составных частей. Поэтому врач может ограничиться ими почти во всех случаях продолжительного лечения наперстянкой. Кроме них, имеется большое число далее приводимых, получаемых заводским путем или патентованных препаратов наперстянки, выработка которых имеет целью удалить вызывающие раздражение и тормозящие всасывание балластные вещества и получить возможность раздражающего действия перорального, внутримышечного и внутривенного применения гликозидов наперстянки в хорошо всасывающейся форме и при точной дозировке. Последняя гарантируется в Австрии

^{1*} По Фармакопее СССР и некоторых других государств, *Infusum calide paratum* получается путем обливания растительного материала кипящей водой и последующего нагревания на паровой бане в течение пяти минут. Этот способ приготовления имеет то преимущество, что содержащийся в листьях наперстянки, вместе с гликозидами и индифферентными, балластными веществами фермент, расщепляющий гликозиды, инактивируется при обливании листьев кипящей водой, благодаря чему гликозиды извлекаются в нерасщепленном виде. С этой же целью последующее нагревание ограничено пятью минутами, потому что при более продолжительном действии сравнительно высокой температуры все же произошло бы расщепление значительной части гликозидов.*

^{2*} Для получения прочности инфуза и улучшения вкуса.*

^{3*} Иначе — *Infusum frigide paratum*, получаемый, согласно Фармакопее СССР, путем обливания листьев водой температуры 15—20° и настаивания при комнатной температуре в течение четырех часов.*

⁴ Кроме *Liquor Digitalis ad injectionem* голландская фармакопея приводит еще приготовляемое таким же образом извлечение на холоду, но с прибавкой 12% спирта — *Liquor Digitalis ad usum internum* — дигизол (*Digisol*), наибольшая разовая доза которого составляет 3 см³, наибольшая суточная 10 см³; см. *Klempereger u. Rost, Handb. d. allg. u. spez. Arzneiverordnungslehre für Aerzte* (Руководство по общему и частному прописыванию лекарств для врачей), Berlin Springer, 1929. S. 360.

и Голландии тем, что все допущенные к обращению препараты контролируются в отношении их силы действия официальными лабораториями при помощи биологического метода. Большинство этих препаратов, если только они не являются изолированными чистыми гликозидами, представляют собой растворимые в воде смеси всех трех гликозидов наперстянки в различных количественных отношениях, причем в них преобладает содержание то дигитоксина, то гитоксина или гиталина, а это оказывает влияние и на их общее действие.

Готовые препараты наперстянки. *Дигален* (Digalen), раньше носивший название *Digitoxinum solubile Cloetta*, растворимый в воде аморфный порошок, содержащий, кроме дигитоксина, также сопутствующие ему быстро действующие гликозиды наперстянки.¹ Один кубический сантиметр водного раствора, содержащего 25% глицерина, соответствует 0,3 мг гликозида = 150 F. D. = 2 таблеткам = 0,1 *Folia Digitalis titrata*. Применяется для внутривенного и внутримышечного введения в дозе 1—2 см³.

Дигипурат (Digipurat), *Extractum Digitalis depuratum*,² представляет собой гликозиды наперстянки, осажденные дубильной кислотой из извлечения из листьев горячей водой. Полученные таким образом дигитанноиды нерастворимы в холодной воде, плохо растворимы в разведенных кислотах и легко — в разведенных щелочах. Поэтому дигипурат не растворяется в желудке и мало раздражает его слизистую, а при щелочной реакции кишечника легко растворяется и всасывается. Препарат, кроме того, свободен от раздражающих тканей дигитонина и других сапониноподобных побочных веществ сырья, стоек и, вследствие содержания в нем дигитоксина, действует и дозируется как листья наперстянки. Одна таблетка или 1 см³ соответствует 0,1 *Fol. Digit. titrata*. Применяется для внутривенного или внутримышечного введения по 0,1 см³ несколько раз в день.

Веродиген (Verodigen), белый, растворимый в воде порошок, получается из листьев наперстянки экстрагированием холодной водой и выбалтыванием экстракта с хлороформом. Состоит из смеси различных действующих веществ, главным образом гиталина.³ Поэтому он действует быстрее, но легче выводится и поэтому действует менее продолжительно, чем чистый дигитоксин, но более длительно, чем строфантин. Кроме того, обладает хорошей всасываемостью; 0,8 мг веродигена должны соответствовать 0,1 порошка листьев наперстянки. При кипячении препарат теряет около 30% силы действия вследствие выделения нерастворимого и недействующего ангидрогиталина.

К другим, также клинически испытанным, очищенным от балласт-

¹ Cloetta, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 33; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 88; Corr.-Bl. f. Schw. Ärzte, 1919, S. 1193 u. 1336. По Frommelю (Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thérapie, 1928, p. 350) дигален содержит значительное количество дигитоксина.

² Gottlieb u. Tambach, Münch. med. Woch., 1911, Nr. 1; W. Straub; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 82, S. 327; Ogawa, D. Arch. f. kl. Med., 1913; Gottlieb u. Ogawa, Münch. med. Woch., 1912, Nr. 42 u. 43.

³ W. Straub u. L. Krehl, D. med. Woch., 1919, Nr. 10.

ных и раздражающих веществ препаратам наперстянки относятся: дигифолин (Digifolin), дигиноргин (Diginorgin), дигипан (Digipan), адиган (Adigan), а также физиологически проверенные и весьма стойкие диализаты *Digitalis dialysat Golaz* и *Digitalysat Bürger* и др. Для ректального применения рекомендуются благодаря легкому всасыванию суппозитории с *Digitalis-Dispert* и с *Digitalis-Exclud* (содержащие 0,075 Fol. *Digitalis* titr.).

Кроме препаратов, содержащих смесь гликозидов *Digitalis purpurea*, надо указать еще на применяемый во Франции чистый кристаллический *Digitoxin (Digitaline cristallisée Nativelle)*; ¹ он нерастворим в воде, но растворим в спирте и прописывается каплями в виде 1% спиртового раствора: 5—10 капель в сутки 5—10 дней подряд. Однократная максимальная доза 5—10 капель — 0,1 мг. Невыгодой применения дигитоксина состоит в большой способности этого гликозида к кумуляции.

Недавно начали применять с терапевтическими целями сильно действующий (0,0045 мг на 1 г лягушки) кристаллический гликозид ланадигин (*Lanadigin* — из *Digitalis lanata*). Он трудно растворим в воде, легче в спирте, стоек к нагреванию, поэтому может стерилизоваться кипячением и хорошо сохраняться. Он отличается от дигитоксина меньшей способностью задерживаться, так как очень легко вымывается, а также более слабой способностью к кумуляции, действует быстрее, приближаясь в этом отношении к гиталину и строфантину. Продажный препарат *пандигал (Pandigal)* содержит в 1 см³ раствора или в таблетке 0,4 мг, в суппозиториях 0,3 мг и в ампулах 0,2 мг ланадигина; пока об его действии имеется еще мало клинических данных. ²

* В числе готовых препаратов наперстянки, изготавливаемых в СССР, надо указать нижеследующие.

1) Дигинорм (*Diginorm R.*), предложенный О. А. Степпун (Научно-исследовательский химико-фармацевтический институт), содержит дигитоксин и ангидрогиталин, получается из листьев наперстянки *Digitalis purpureae* и главным образом дико растущей *Digitalis ambigua*. Препарат представляет экстракт, очищенный от балластных веществ, биологически стандартизованный и не портящийся при хранении. Дигинорм R. выпускается заводом Вохимфарма в водно-спиртовом растворе для приема внутрь по 15—20 капель 2—3 раза в день, а также в водно-щелочном растворе для подкожного введения.

2) Гитален (*Gitalen*), очищенный от балластных веществ и стандартизованный водный экстракт наперстянки (преимущественно *Digitalis*

¹ Nativelle выделил в 1867 г. это кристаллическое вещество, которое затем Schmiedeberg, Kiliani и Kraft охарактеризовали как дигитоксин.

² C. Mannich, P. Mohs u. W. Mauss, Arch. d. Pharm., 1930, Bd. 156; H. Schwiegl, H. 7; R. W. Merz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 162; Tagung f. Kreislauff., Breslau 1931; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 160, S. 375. O. van L. W. van Esveld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Nr. 46; H. Voss, Med. Welt, 1932, Nr. 15.

ambigua). Содержит главным образом гиталин в неизмененном виде. Ввиду отсутствия в препарате дигитоксина действие нежное, не сопровождающееся опасным токсическим эффектом даже и при некоторой передозировке. Кумуляция меньше, чем у препаратов, содержащих дигитоксин; 1 см³ содержит 5Е.Д. Доза — 20—30 капель на прием («Фармацевтические препараты». Справочник, ОНТИ, 1934). *

Строфантин. Пероральное и ректальное введение наперстянки пригодно больше для хронического и долго действующего лечения сердечной недостаточности, но в тех случаях, когда надо получить быстрое действие на сердце или когда длительное лечение наперстянкой не дает желаемого результата, возникает потребность в применении быстро и иначе действующих строфантинов. Так как энтеральное применение их нецелесообразно вследствие того, что некоторые строфантины, например *аморфный строфантин Kombé* легко разлагается (только G-строфантин — убаин — стоек по отношению к желудочному и кишечному соку), надо прибегать к парэнтеральному введению. При этом, однако, следует считаться с тем, что гликозиды строфанта, как и все препараты наперстянки, вызывают при *подкожном и внутримышечном* введении более или менее *серьезные местные явления воспаления и боль*. Только в смеси с местно обезболивающими, как новокаин, алипин и др., можно вводить строфантины без заметной местной реакции.¹ Тем не менее ряд условий: большая потеря действующей на сердце части вещества вследствие связывания экстракардиальными органами, а именно мускулатурой и печенью при подкожном и внутримышечном введении, часто трудно учитываемые условия всасывания, в особенности у отечных больных, и, наконец, только что упоминавшиеся явления раздражения в тканях — ведут к тому, что из парэнтеральных методов применения следует предпочесть другим *медленное внутривенное* введение или вливание. К этому присоединяется еще то, что этот способ создает наибольшую возможную концентрацию вещества в крови и тем самым — наилучшие условия связывания и действия его на сердце. Успех *внутривенного введения препаратов строфанта* является, таким образом, чувствительной пробой способности сердца реагировать на сердечные гликозиды, а следовательно и основанием для индивидуального прогноза имеющейся сердечной недостаточности.² Внутривенное введение показано при всех острых формах сердечной недостаточности с угрожающей для жизни опасностью, как, например, при внезапной слабости сердца, коллапсе, во время острых инфекционных заболеваний, а также и при таких хронических расстройствах кровообращения, особенно при так называемом печеночном застое, когда препараты наперстянки, введенные через желудок, не переносятся или же, вследствие плохого всасывания, не действуют. Изменение соотношений кровообращения (кровораспределения *) наступает после внутривенной инъекции уже через несколько минут. Через час лечебный эффект по большей части уже

¹ P. Freud u. H. Meyer, D. med. Woch., 1922, Nr. 37.

² A. Fränkel, D. med. Woch., 1931, Nr. 46, S. 1924; Ch. Kroetz, D. med. Woch., 1931, Nr. 45, S. 1883.

Ценность применения, например при г...
дрили давали непо...
большом животном...
ли с достоверностью...
строфантина Kombé...
яда. После...
голландя быстроте...
тующая дигитализ...
в этих случаях

¹ Kottmann
² A. Fränkel
³ A. Fränkel
Journ. a. T...
153, впервые пр...
1914 г. рекомендо...
vol. 5, p. 349.
двал строфантин...
только по А. Fr...
строфантин...
Pharm., 1906,
A. Fränk...
H. Gold...
Meyers...
на литература.

вполне развит и часто сохраняется в течение продолжительного времени.

Конечно, для внутривенного введения пригодны только хорошо растворимые в воде вещества с точно известной силой действия. Сначала пробовали применять внутривенное введение *дигалена Kottmann'a*.¹ Другие препараты наперстянки, как *дигипурат* и т. п., применяются таким же образом. Однако именно *быстро* наступающее действие на сердце в тот момент, когда больной нуждается «в новом целебном толчке»,² и делает внутривенное введение строфантина при лечении острой сердечной недостаточности необходимым терапевтическим вмешательством.³ Ввиду того, что при общеупотребительной теперь точной дозировке (0,3—0,4 мг *строфантина Boehringer'a*, т. е. *аморфного строфантина Комбе* — в течение 48 часов, в некоторых случаях в течение 72 часов) нет опасности для больного, а непосредственное действие строфантина как и затухание этого действия очень ясно обнаруживаются в работе сердца, время необходимого повторения внутривенной инъекции через 2—3 дня может быть точно определено. При этом не только для лечения слабости сердца, но и для *диагноза* сердечной слабости, латентных отеков, *asthina cardiale* и др. (так называемая *пробная инъекция строфантина по Fränkel'ю*⁴), внутривенной инъекцией можно пользоваться с успехом. В случаях предшествующего длительного применения наперстянки рекомендуется для избежания опасности кумуляции делать паузу в несколько дней между последним введением наперстянки и первой дозой строфантина. Однако при умеренном применении наперстянки опасность кумуляции не велика.

Ценность применения наперстянки и строфантина при инфекционных болезнях, например при пневмонии, исследовалась неоднократно. Эксперименты при дифтерии давали непостоянный эффект. Опыты, систематически проводившиеся на большом животном материале (морские свинки), в большинстве случаев показали с достоверностью, что возможно ранняя предварительная дача наперстянки и строфантина *Комбе* препятствует развитию дегенерации миокарда от дифтерийного яда. После введения строфантина, показанного в неотложных случаях благодаря скорости его действия на сердце, должна следовать длительнее действующая дигитализация. Уабан, или G-строфантин гораздо меньше оправдал себя в этих случаях, чем препараты наперстянки и строфантин *Комбе*.⁵

¹ Kottmann, Zeitschr. f. kl. Med., 1905.

² A. Fränkel, см. раньше; Ch. Kroetz, см. раньше.

³ A. Fränkel, Therapie d. Gegenwart, Sept. 1930; Fraser a. Tillie, Pharm. Journ. a. Trans., 1893, № 937 & Proc. Roy. Soc., London 1893, vol. 53, p. 153, впервые приготовили строфантин из африканского стрельного яда и в 1894 г. рекомендовали его для терапии; они же, Arch. int. de Pharmacodyn., 1899, vol. 5, p. 349. Уже в 1894 г. брюссельский фармаколог ч. Hübner рекомендовал строфантин, ввиду растворимости в воде, для внутривенного введения человеку (цит. по A. Fränkel'ю, см. раньше). Об этом предложении забыли, и только A. Fränkel'ю принадлежит заслуга обоснования внутривенной терапии строфантином. Ср. A. Fränkel u. Schwartz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1906, vol. 57, S. 79.

⁴ A. Fränkel, цит. работа.

⁵ H. Gold, Journ. of Amer. med. Assoc., 1927, vol. 87, p. 2047; C. Norman Myers, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1932, vol. 44, p. 191; там же указана литература.

Введение per os все еще часто применяемой Tinctura Strophanti (10% спиртового извлечения обезжиренных и высушенных семян строфанта) оказывает непостоянное действие вследствие легкости разрушения и ненадежного всасывания¹ в кишках. Только Tinctura, полученная из семян *Gratus-Strophantus* (соответственно прописи немецкой фармакопеи, см. Klemperer и Rost, Handb. d. allg. u. spez. Arzneiverordnungslehre, 1929, S. 680), повидимому, действует вернее благодаря стойкости G-Strophantin'a.

Кроме аморфного строфантина Комбе, часто, в особенности во Франции, применяется для перорального и внутривенного употребления растворимый в воде кристаллический уабаин Arnaud,² добываемый из древесины некоторых восточноафриканских видов *Acanthera*, и идентичный с добываемыми из семян *Strophantus gratus* кристаллическим Gratus-строфантином. Этот гликозид, употребляемый, как и другие виды строфантина, в качестве стрельного яда, вдвое сильнее, чем аморфный строфантин Комбе, и поэтому применяется только в дозе 0,28 мг внутривенно 1—2 раза в сутки.

Per os дается стойкий по отношению к ферментам водный раствор уабаина 4:1000 или 1:1000 (Solubaine), 25—50 капель, или же 2—4 таблетки по 0,25 мг. Для ректального применения рекомендуется 50 капель солубаина (Solubaine) в 50 см³ воды с десятью каплями Tinctura opii.

Scilla. Гликозиды, содержащиеся в морском луке (*Bulbus Scillae* от *Scilla maritima* L.), по своему действию на сердце близки к строфантину и иногда применяются с успехом в тех случаях, когда не действуют ни наперстянка ни строфантин.³ При внутривенном введении они, кроме того, вызывают сильное сужение сосудов.⁴ Вследствие рыхлого связывания с сердцем они действуют еще слабее и кратковременнее, чем строфантины и поэтому не могут заменить наперстянку, но зато совсем не обладают кумулятивным действием.⁵ Только после предшествовавшей длительной дигитализации и они способны, особенно при внутривенном введении, вызывать тяжелые явления отравления, а при превышении дозы — смерть.⁶ Всасывание Scilla из кишечника медленнее и менее полное, чем наперстянки и строфантина. Кроме действия на сердце, морской лук с давних пор известен своим моче-

¹ Hather a. Bailey, Journ. of Amer. med. Assoc., 1910, vol. 55, p. 1697.

² Arnaud, Comptes rendus Sci., 1888, p. 1011; далее Fraser et Tillie, Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thér., 1899, vol. V, p. 349; см. также L. Lewin, Die Pfeilgifte (Стрельные яды), изд. J. A. Barth, 1923, S. 299 и ff., там же указана литература; далее Gilg, Thoms u. Schedel, Die Strophantinfrage (Вопрос о строфантине), Berlin 1904.

³ F. Mendel, Ther. d. Gegenw., 1918, Nr. 1—4; Markwalder, Kl. Woch., 1922, Nr. 5, u. Schw. med. Woch., 1922, Nr. 22; ibid., Spiro, 1921, Nr. 20; H. F. Grünwald, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 97; W. v. Kapff, D. med. Woch., 1923, Nr. 1; A. Berger, Münch. med. Woch., 1925, Nr. 26, S. 1075; G. Eismayer, D. med. Woch., 1928, S. 1324.

⁴ W. E. Dixon, A Manual of Pharmacology (Руководство по фармакологии), London 1925.

⁵ K. Okushima, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 95, S. 258; H. F. Grünwald, ibid., 1923, Bd. 97, S. 156.

⁶ A. Geronne, Ther. d. Gegenw., 1925, Nr. 4, S. 163; E. Körner, ibid., 1925, Nr. 10.

гонным действием, которое свойственно и чистым гликозидам — сцилларену (Scillaren) — и которым пользуются с терапевтическими целями.

Смесь гликозидов в морском луке состоит главным образом — на две трети — из кристаллического, трудно растворимого в воде, легко разрушающегося и слабо задерживаемого гликозида — сцилларена А — и аморфного, легко растворимого, более стойкого и более прочно связываемого гликозида — сцилларена В. Несодержащие сахара продукты расщепления этих гликозидов — сцилларидины — (терапевтически *) не действуют или действуют слабо.¹ Биологически стандартизованная смесь всех гликозидов выпущена под именем сцилларена в виде таблеток по 0,5 мг, капель (1 см³ = 0,5 мг) и суппозиторий, ² содержащих по 1 мг. Раствор чистого сцилларена В применим для внутривенного введения (0,5 мг и 1 см³) и непригоден для подкожного и внутримышечного применения вследствие большой болезненности инъекций. Титрованный раствор действующих на сердце начал Scillae называется сцилликардином (Scillicardin).³ Высушенные срединные листья луковицы применяются в форме порошка по 0,1—0,25—0,3, несколько раз в день ⁴ (целесообразнее в пилюлях, так как они не гигроскопичны): употребляются также Infusa и Macerationes (1—2 г : 200), но они обладают непостоянным действием. Oxymel Scillae, приготовляемый из уксуса морского лука (Acetum Scillae) и меда, дают несколько раз в день по 2—10 г per se или в соответствующих смесях как отхаркивающее, мочегонное, а также как рвотное для детей. Ядовитость красного морского лука для крыс не обусловлена содержанием в нем сцилларена, так как белый морской лук, заключающий в себе столько же сцилларена, как и красный, не ядовит для крыс.⁵

Цимарин (Cymarin). Другой фармакологически близкий к строфантину гликозид — цимарин, ⁶ добываемый из канадской конопли. Аросунит саппабипит — кристаллическое вещество, трудно растворимое в холодной воде, лучше — в горячей и в органических растворителях, имеет горький вкус. Его оглюкон — цимаригенин (Cymarigenin), повидимому, химически и фармакологически идентичен с К-строфантидином.⁷ Цимарин действует на сердце слабее, чем строфантидин; он действует быстро, не вызывая кумуляции и сильно суживает сосуды области п. splanchnici и почек.⁸ Цимарин рекомендуют для длительного курса лечения при миокардите, когда действие дигиталиса является недостаточным, хотя его с успехом применяли и при различных пороках клапанов, трепетании и мерцании предсердий (0,5—1,0 мг вну-

¹ Stoll, Schw. med. Woch., 1927, Nr. 49, S. 1169; Rothlin, ibid., S. 1171; A. Stoll, Ein Gang durch biochemische Forschungsarbeiten (Обзор биохимических исследовательских работ), 1933, Berlin, Springer.

² W. Behrens, Therapie d. Gegenwart, 1930, Nr. 2, S. 87.

³ Boden, Kl. Woch., 1924, Nr. 20, S. 881.

⁴ По Focke, Arch. d. Pharmac., 1927, S. 91, правильно высушенные, мелко разрезанные луковицы морского лука хранятся также и во влажном воздухе без изменений. См. также Skursky, Wien. kl. Woch., 1928, S. 1164.

⁵ C. Winton, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1927, vol. 31, p. 123 a. 137.

⁶ Windaus u. Hermans, Ber. d. D. chem. Ges., 1915, S. 979.

⁷ W. Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1916, Bd. 75, S. 132.

⁸ Bécot et Dossin, Arch. int. de Pharm. et de Thé., 1920, vol. 25, p. 255.

тривенно). При этом суточная доза не должна превышать 1 мг. Он применяется также и ректально, в суппозиториях в тех же дозах, а *per os* — лишь в 0,3 мг несколько раз в сутки вследствие возможного расстройства пищеварения. Подкожные и внутримышечные инъекции вызывают очень болезненные явления раздражения.¹

Горицвет (Adonis), ландыш (Convallaria) и спартеин (Sparteин). Близко стоят к сцилларену и цимарину по своему строфантиноподобному действию и гликозиды горицвета весеннего (*Adonis vernalis*). Действие их наступает быстро, но длится недолго, кумулируют они с трудом. Гликозиды *Adonis* оказывают, подобно уже разобранным средствам, и периферическое сосудосуживающее действие, вызывающее повышение кровяного давления только при токсических дозах,² и значительное усиление мочеотделения.³ Из двух гликозидов горицвета — растворимого в воде и растворимого в спирте — последнему принадлежит еще и *успокаивающее действие*, благодаря которому горицвет был рекомендован при эпилепсии (бехтеревская микстура⁴ — *Infusum Adonidis*, бромиды и кодеин). Кроме инфуза (4—8 г на 180,0), тинктур, жидких экстрактов (1—2 г в день) этого растения, особенно часто применяемого и физиологически проверяемого в СССР, надо назвать еще *адонидин* (*Adonidin*), представляющий собой смесь гликозидов и назначаемый *per os* в виде порошка или пилюль по 0,01—0,08 г несколько раз в сутки, а также имеющий постоянный состав *Adovern* (2—3 раза по 10—25 капель *per os*, 1 см³ внутривенно) и более давно известный и биологически проверенный адониген.^{5*} Ранее упомянутые гликозиды и препараты адониса применяются как более нежно действующие, замещающие наперстянку средства, в случаях, когда больные ее не переносят или она не дает нужного эффекта при тахикардиях и т. п.⁶

¹ Impens, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 153, S. 239; Allard, D. med. Woch., 1913, Nr. 17; Schubert, ibid., 1913, S. 540; Kuroda, Zeitschr. f. exp. Med., 1915, Bd. 4, S. 56; Hecht, ibid., 1915, Bd. 14, S. 264; C. v. Noorden, Ther. Monatsch., 1916, S. 14; M. R. Bonsmann, Med. Kl., 1921, S. 1518; D. med. Woch., 1914, S. 18; F. Gaisböck, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1915, Bd. 17, S. 311; H. M. Marvin u. P. D. White, Journ. of Amer. Med. Assoc., 1921, vol. 77, p. 1865.

² Bock, Fortschr. d. Med., 1923, Bd. 45.

³ K. Fromherz, Münch. med. Woch., 1927, S. 818; H. Löhr, ibid., 1928, S. 816; Jensen u. Koopmann, Med. Kl., 1928, S. 627; Hippe, Ther. d. Gegenw., 1928, S. 335; Lürmann u. Lauer, Kl. Woch., 1931, Nr. 22 и 1932, Nr. 7, с литературой. Более старая литература об адонисе у Sieburg, Arch. d. Pharm., 1913, S. 154; Chevalier, Nouveaux remèdes (Новые лекарства), 1913, p. 49; Словцов, Русск. Врач, 1912, стр. 1; Шуклин, Semaine méd., 1913, p. 67, и Breitmann, ibid., 1913, p. 295.

⁴ Бехтерев и Певзнер, Münch. med. Woch., 1925, S. 1106.

^{5*} Сюда же надо отнести *адонилен* (*Adonilen*) — водный, консервируемый хлоретаном и глицерином, очищенный от балласта и стандартизованный на постоянную силу действия экстракт горицвета весеннего. Дозировка: 2—3 раза в день по 15 кап. *per os*; реже: 1—2 ампулы (по 1 см³) для подкожного введения.

⁶ Внутривенное введение адонидина и адонина, как и гликозидов строфантина и сциллы, требует особой осторожности, так как уже 5 мг адонидина при внутривенном введении, особенно после предшествовавшего дигитализирования,

Растворимый в воде и спирте конвалламарин (Convallamarin), как и нерастворимый в воде конвалларин (Convallarin) из ландыша — *Convallaria majalis*, часто применяются в качестве слабых и ненадежных сердечных средств в форме инфуза (3,0—5,0 на 150,0), тинктуры, жидкого экстракта (5—15 капель несколько раз в сутки), приготовляемых из высушенного цветущего растения; при этом может проявиться их побочное действие в виде повышения диуреза, рвоты, поноса. В этом отношении лучшее действие оказывают очищенные экстракты. ¹ Кардиотонином ² (Cardiotonin) называют очень слабо действующий готовый препарат, состоящий из очищенного экстракта ландыша — без конвалларина — с прибавкой 2,5% кофеина; применяется только как успокаивающее сердце средство. Кроме конвалламарина и конвалларина, Каргер ³ обнаружил в ландыше еще трудно растворимый в воде, легко в спирте и ацетоне очень ядовитый кристаллический гликозид — конваллотоксин (Convallotoxin), 1,0 которого содержит 3—3½ млн. лягушечьих доз (1,0 дигитоксина = 270 000 F. D.).

Рекомендован был также в качестве успокаивающего сердце средства и спартеин (Sparteин), маслянистый, образующий кристаллическую серноокислую соль, алкалоид пиридинового ряда из метельного дрока (*Spartium scoparium*), который благодаря замедляющему пульс действию, не снимаемому атропином, ^{4*} применяется при тахикардии, например при базедовой болезни, тифе, хлороформном наркозе. Это средство применяется во Франции; оно не заменяет наперстянки и скорее удлиняет диастолу, а не систолу. ⁵ В числе его побочных влияний, наблюдаемых часто, но не всегда, отмечалось диуретическое и наркотическое действие. При введении per os — мало ядовит, дается в виде сульфата спартеина (Sparteinum sulfuricum) по 0,05—0,2 г несколько раз в день, также и подкожно; таким же образом применяется и камфорно-сульфоновокислый спартеин. ⁶

действовали смертельно. По A l d a y R e d o n n e t (Ronas Berichte ü. d. g. Physiol., 1931, Bd. 58, S. 1967) эти препараты при внутривенном введении в срок раз ядовитее, чем при применении per os. Клинический опыт относительно адонигена см. W. v. Noorden, Münch. med. Woch., 1930, Nr. 13.

¹ T. Gordonoff u. L. G. Daum, D. med. Woch., 1928, Nr. 12, S. 469.

² A. Strubell, Österr. Ärzte-Ztg., 1913, Nr. 21, S. 361; S. Kuttner, Med. Welt., 1929, S. 861, u. E. Theys, ibid., 1930, S. 298.

³ W. Karrer, Helvetia chimica acta, 1929, Bd. 12, S. 506; Fromherz u. Welsch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 161, S. 307; О клиническом определении силы действия см. B. Weicker, ibid., 1932, Bd. 168, S. 731.

^{4*} Спартеин замедляет пульс, оказывая прямое угнетающее действие на сердце.

⁵ A. Langgaard, Therap. Monatschr., 1887, Bd. 1; Leo, Zeitschr. f. kl. Med., 1887, Bd. 12, S. 148; Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1893, Bd. 32, S. 106; Cushny u. Matthews, ibid., 1895, Bd. 35, S. 129; Lang-

lois-Maurange, Arch. Physiol., 1895, Bd. 27, S. 692; L. Franca, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 9, S. 427; Fr. Hildebrandt u. H. Bohnenkamp, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, S. 101 и 102; Wolf-

erton, Ther. Gaz., 1931, май.

⁶ Mercier, Comptes rendus de l'Acad. des Sci., 1930, vol. 191, p. 224.

Терапевтическое применение наперстянки. Терапевтическое действие на сердце начал наперстянки, которое можно доказать на пораженных сердцах, сводится, в общем итоге, к тому, что сердечная мышца вновь становится способной приспособляться ко всякому изменению притока к ней крови так же, как и здоровая, и благодаря этому может доставлять то количество (артериальной *) крови, которое соответствует потребности организма в кислороде. Здоровое сердце при непрерывно меняющихся физиологических условиях является достаточно мощным двигателем кровообращения и перекачивает в аорту притекающую к нему с венозной стороны кровь. Между тем при функционально слабом сердце кровь застаивается в отделах кровеносной системы, лежащих по течению крови выше сердца, вследствие чего замедляется все кровообращение, так как через каждое поперечное сечение кровяного русла должно протекать в единицу времени одинаковое количество крови. В норме кровоснабжение даже при повышенной потребности тканей в кислороде во время усиленной работы очень точно удовлетворяет эту потребность, и здоровое сердце легко справляется во всех случаях с перекачиванием потребного количества крови. При понижении работоспособности сердце уже не может удовлетворять повышенным запросам, скорость циркуляции становится не соответствующей потребности в крови работающих органов и в конце концов даже при спокойном состоянии организма не может покрыть потребности органов в кислороде. От скорости кровообращения зависит снабжение тканей кислородом, а когда при застойных состояниях кровь течет в легких слишком медленно, то начинает, кроме того, страдать и потребление (тканями *) кислорода. Повышение скорости кровообращения воздействием наперстянки усиливает и восприятие (кровью *) кислорода в легких, чему благоприятствует также и то обстоятельство, что терапевтические дозы наперстянки не действуют (суживающе *) на легочные сосуды. Увеличение скорости кровотока и восприятия кислорода под влиянием наперстянки вызывает исчезновение цианоза и одышки (dispnœ), как и всех последствий раздражения центральной нервной системы при dispnœ.¹

Лечение наперстянкой при слабости сердечной мышцы. В то время как результат действия наперстянки на здоровое сердце при оптимальном снабжении тканей кровью и кислородом едва обнаруживается, при недостаточной сердечной деятельности — сердечной недостаточности — уже в начальных стадиях действия наперстянки на сердце лечебные результаты проявляются на всем кровообращении. Когда сердце или его отдел функционально ослаблены, в единицу времени выбрасывается слишком мало крови, что и вызывает сердечный застой, то наперстянка снова уменьшает размеры расширенного сердца при одновременном повышении механической работы сердечной мышцы. Сердце опорожняется от диастолического остаточного объема (крови *), при увеличении пульсового объема, застойные сосудистые области и большие вены печени, кишечника, легких и почек снова разгружаются,

¹ Ср. также A. R ü h l, Verh. d. deutsch. pharm. Ges., 1932.

и снабжение кровью возвращается к норме. Несовпадение сокращений обоих желудочков прекращается, причем улучшается работа той части сердца, которая работала не оптимально. Все эти изменения вызывают перемещение крови из венозных областей, где кровь застаивалась, в артериальную систему кровообращения. Результаты такого перераспределения крови выражаются не только в изменении кровоснабжения органов, но и в ряде дальнейших изменений, улучшающих работу сердца и кровообращения. К этим изменениям относятся:

1) уничтожение результатов асфиктического состава крови и вызванной этим перегрузки ее углекислотой, которая, возбуждая сосудодвигательный центр, суживает артерии и вены, что затрудняет работу сердца и усиливает застой;

2) переустановка сосудистых рефлексов с регулирующих кровяное давление нервов *sinus caroticus* и аорты: вследствие наполнения больших, близких к сердцу артериальных сосудов снимается существующее во время сердечной недостаточности ненормальное сужение периферических сосудов и благодаря этому понижается повышенное кровяное давление;

3) увеличенное во время застоя наполнение близких к сердцу вен, а также предсердий, вызывает при посредстве рефлекса Bainbridge'a повышение частоты сердцебиений, что еще больше понижает работу ослабленного сердца. Освобождение от избытка крови этих застойных прекардиальных вен и предсердий понижает частоту сокращений, что также улучшает работу сердца.

Таким образом гликозиды наперстянки, усиливая ранее недостаточные сокращения желудочков и предсердий, устраняют также и вторичное сужение больших сосудистых областей, которое во время застоя поддерживало кровяное давление на ненормальной высоте, и, стоя поддерживало кровяное давление на ненормальной высоте, и, следовательно, при таких патологических условиях эти гликозиды действуют сосудорасширяющим образом. С восстановлением достаточной сердечной деятельности соотношение между давлением и током крови становится снова нормальным, и скопившаяся в венозных областях кровь переводится в артериальные, благодаря чему как мозг, так и другие органы лучше снабжаются кровью. Таким образом можно объяснить устранение застоя и улучшение распределения крови в тех случаях, когда причина расстройства лежит в недостаточности сердечного сокращения. В этом случае гликозиды наперстянки и строфанта превосходят все остальные средства, улучшающие мышечную работу сердца, как, например, кофеин, адреналин и родственные им вещества, потому что гликозиды дольше действуют на сердце и не только не увеличивают предъявляемых к сердцу запросов на работу путем повышения периферического сопротивления, но наоборот, облегчают ее, устраняя это сопротивление.

Важнейшими расстройствами сердечной деятельности, при лечении которых применяется наперстянка, являются расстройства компенсации, вызываемые пороками клапанов. При этом происхождение декомпенсации сердца не имеет значения, потому что при не вполне закрывающихся клапанах (недостаточность клапанов) увеличение чер-

пающей и выбрасывающей силы дигитализованного сердца может уравновесить потерю для кровообращения застойной части крови, а при сужении клапанных отверстий удлиненная, как правило, диастола или развивающаяся большее давление систола восстанавливают, несмотря на стесненное и замедленное втекание или вытекание, нормальный кругооборот крови. Поэтому поводом к применению наперстянки могут являться как недостаточность митрального, трехстворчатого или аортального клапанов, так и стенозы митрального или аортального отверстий, независимо от того — вызвано ли расстройство кровообращения ослаблением функции одного или обоих желудочков или предсердий. Сердечная деятельность, расстроенная воспалением эндо-, мио- или перикарда, может также потребовать лечения наперстянкой. Но в то время как при эндо- и миокардите лечение наперстянкой часто остается безрезультатным, при перикардите наперстянка ведет к активному преодолению механического затруднения для сердечной деятельности и улучшает обусловленное этим расстройством недостаточное снабжение (органов *) кислородом.

Старое наблюдение, что при аортальной недостаточности гликозиды наперстянки мало действительны, объясняется, по мнению Sahli, тем, что левый желудочек, который долгое время вполне компенсирует эту недостаточность самостоятельно, — без лечебного вмешательства, — ослабевает только при очень больших механических препятствиях, превышающих его работоспособность, а в этом периоде эссенциальной недостаточности уже совершенно истощенная сердечная мышца больше не реагирует на наперстянку. На этом основании Cloetta¹ советует лечить наперстянкой аортальную недостаточность еще при наличии компенсации, потому что раннее дигитализирование делает сердце до наступления мышечной гипертрофии более работоспособным при том же начальном наполнении.

Далее нужно указать как на показание к применению наперстянки на те болезни, которые вызывают *ослабление сердечной деятельности вследствие появления периферических препятствий в большом кругу*, как артериосклероз, сморщенная почка, цирроз печени, гипертония и даже angina pectoris. При *сопротивлениях в малом кругу*, вызванных эмфиземой легких, бронхиэктазией, хроническим бронхитом или пневмонией, лечение наперстянкой может быть целесообразным, если *функция сердца падает*. Однако при инфекционных болезнях, при которых обычно причиной слабости кровообращения является не недостаточность сердца, а паралич сосудов, терапия наперстянкой может быть заменена применением кофеина, адреналина, камфоры и близких к ним средств, а также стрихнина и др. Несмотря на это, терапия наперстянкой (при инфекционных заболеваниях *) все же оправдала себя в тех случаях, когда и сердечная мышца рано отравляется, например при дифтерии, сыпном и брюшном тифах и др.² Очень полезна может быть *предварительная подготовка сердца наперстянкой перед длительным наркозом или перед хирургическим вмеша-*

¹ Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 59, S. 209.

² Groscurth u. Bansi, Kl. Woch., 1932, Nr. 49; C. A. Wunderlich особенно подчеркивает жаропонижающее действие при брюшном тифе (Arch. f. Heilk., 1843, Bd. III).

тельством, связанным с большой кровопотерей.¹ Это подтверждается тем фактом, что обработанное наперстянкой сердце гораздо лучше переносит отравление различными ядами (алкоголь, хинин, дифтерийный токсин и др.), чем необработанное ею.²

Опыты с нагрузкой, поставленные на старлинговском сердечно-легочном препарате кошки, показали, что профилактическое дигитализирование *здорового* сердца оказывает на него защитное влияние (по отношению к ядам *) и усиливает его работу.³ Внутривенное введение дигипурата при усиленной работе (на эргометре с вращающимся колесом), доведенной до границы функциональной способности сердца, сейчас же весьма заметно повышает работу (минутный объем) *здорового* сердца,⁴ в особенности же сердца, страдающего пороком клапанов, но вполне компенсированным.⁵ Поперечнополосатая мышца под влиянием наперстянки также становится менее утомляемой.⁶

Опасение,⁷ что профилактическое введение наперстянки еще более повысит возбудимость п. n. vagi, и без того уже повышаемую хлороформом, хлоралгидратом и тому подобными наркотиками, и этим вызовет тяжелое расстройство сердечной деятельности, отпадает благодаря общепринятому предварительному введению атропина для исключения рефлексов на п. n. vagus. Предварительная более или менее длительная дача наперстянки перед операцией сердечным больным *безусловно* показана. Предлагавшаяся подготовка (таких больных *) одними сосудистыми средствами, например камфорой, кардиазолом, корамином, гексетоном, не может заменить наперстянки или строфантина.

Только в тех случаях, когда при хорошо компенсированном пороке сердца нет повода для назначения наперстянки, ее можно не применять, сберегая (это воздействие *) до наступления декомпенсации.⁸

Удивительно, что тяжелые расстройства сердечной деятельности и кровообращения при бери-бери не поддаются влиянию ни наперстянки ни строфантина, равно как кофеина или камфоры, но поддаются действию питрессина.⁹ Только при бери-бери грудных детей инъекции строфантина, повидимому, дают благоприятный результат.¹⁰

¹ A. W. Meyer, Kl. Woch., 1924, Jg. 3, S. 988; см. также литературу у E. Meyer u. A. Reinhold, Kl. Woch., 1925, Nr. 41; N. Jagić, Wien. kl. Woch., 1932, Nr. 41, 1933, Nr. 1.

² V. Hoffmann, Kl. Woch., 1924, Jg. 3, Nr. 40, S. 1802. По N. Jagić (см. выше) число послеоперационных легочных осложнений во 2-й Университетской хирургической клинике в Вене при профилактическом применении наперстянки упало с 27 до 8%.

³ H. Schäfer, Verh. d. D. pharm. Ges., 11. Tg., 1932.

⁴ G. Groscurth u. H. W. Bansi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, Bd. 169.

⁵ Опыты с мышцами лягушки: Neuschloss, Pflüg. Arch., 1922, Bd. 197.

⁶ C. Meyer u. A. Reinhold, см. выше.

⁷ H. H. Schmid, Beitr. z. ärztl. Fortb., 1932, S. 128, Prag.

⁸ v. Noorden, Valvular Heart Disease Treatment (Лечение клапанных заболеваний сердца), 1902, vol. 6; K. Fahrenkamp, Erg. d. ges. Med. Th. Brugsch'a, Bd. 6, S. 140, Berlin—Wien, Urban & Schwarzenberg; ср. A. Fränkel, Der Weg zur rationellen Therapie, Leipzig 1933, S. 61, Vrlg. Thieme, согласно которому «при наличии полной компенсации сердце нуждается в наперстянке».

⁹ Wenkebach, Kl. Woch., 1932, S. 1641.

¹⁰ Aalsmeer u. Wenkebach, Herz u. Kreislauf bei Beriberikrankheit (Сердце и кровообращение при болезни бери-бери), Berlin—Wien 1929.

Нужно подчеркнуть часто спасающее жизнь действие внутрисердечных инъекций строфантина при сердечном коллапсе во время хлорформного наркоза,¹ затем при остром отравлении морфином и ливероналом, хлоралгидратом, спиртом и светильным газом.

По W i e s c h o w s k'ому,³ J u n k m a n n'у⁴ и L a n g e k e r'у, наперстянка не оказывает действия при слабости сердца, вызванной чрезмерной перегрузкой его или отравлением хлоралгидратом, ацетилхолином, мышьяком и фосфором, в то время как остановка от мускарина и пилокарпина или от камфоры и хинина может быть снята. Вероятно преобладание тормозящего влияния п. vagi при отравлении хлоралгидратом и ацетилхолином препятствует возникновению через симпатический аппарат возбуждений, аналогично тому, как предварительная обработка физостигмином препятствует систолической остановке сердца у зимних лягушек при отравлениях строфантином. Только сердце летних лягушек с повышенной чувствительностью к симпатическим влияниям все же переходит, несмотря на действие физостигмина, в систолическую остановку.⁶ Точно так же и предварительная обработка кальцием, вызывающая на лягушечьем сердце перевозбудимость п. sympathici, а не п. vagi, как у человека, способна, в противоположность наперстянке, предотвратить остановку сердца от хлоралгидрата.

Комбинированное применение с наперстянкой мочегонно действующих средств, как новазурол, салирган, новурит (Novurit), эйфиллин, мочевины и т. д., а также с достигаемым диететическими мерами обезвоживанием (тканей *) путем ограничения потребления поваренной соли, введения бессолевых, фруктовых дней или дней с питанием рисом и фруктами или же молочных, картофельных дней, активно поддерживает, согласно клиническому опыту, терапию наперстянкой.⁷

Лечение наперстянкой при расстройствах ритма. Наряду с непосредственным действием на сердечную мышцу, вторым важным лечебным действием наперстянки надо считать регуляцию сердечного ритма, вызываемую воздействием на систему возникновения возбуждения и его проведения. Уже замедление болезненно учащенных сокращений функционально слабых сердец, обусловленное наперстянкой путем центрального возбуждения п. vagi и его повышенной периферической возбудимости, должно иметь результатом повышение всех функций

¹ E. Meyer u. A. Reinhold, см. выше.

² R. Fleckseder, Wien. kl. Woch., 1928, Nr. 35.

³ W. Wieschowski, Wien. kl. Woch., 1928, Nr. 14.

⁴ H. Langesker, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 106, S. 1; K. Junkmann, ibid., 1925, Bd. 105, S. 169.

⁵ Fröhlich u. Pick, Zeitschr. f. exp. Med., 1920, Bd. 11, S. 89.

⁶ L. Berk., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 168, S. 638.

⁷ C. V. Noorden, Alte und neuzeitliche Ernährungsfragen, Wien-Berlin 1931, изд. Springer; N. Jagić u. H. Salomon, Wien. kl. Woch., 1917, Nr. 18; H. Salomon, D. med. Woch., 1919, S. 320; см. также H. Schwarz u. H. Dibold, Med. Klinik, 1932, Nr. 25; далее F. Volhard, Mohr-Stähe-lins Handb. d. inn. Med., 1918, Bd. 3, III, S. 1149.

Нов... Так как на не...
... временно...
... аппараты п...
... воздей...
... в противо...
... почти не дей...
... в 6...
... пароксизмальной т...
... сердечная нед...
... во внимание, ...
... еще по...
... гетеротопны...
... желудочках. Для...
... напер...
... кроме ал...
... средств...
... люмин...
... пароксиз...
... и улучшилось...
... per os след...
... дозами, для...
... средства в тяжелых...
... наступлен...
... достаточно принимать...
... неделя...
... 4,8 г (через три ча...
... случаев долгое вре...
... Явная недостаточн...
... безусловным против...
... кинидиной терап...
... или строфантино...
... стигмином.²
... В некоторых сл...
... дический приступ...
... 25% раствор хини...
... введением атропи...
... Bohnenk...
... лечения тяжелых...
... Weil, Arch...
... Gold, Ot...
... St. Feher...
... Hochre...
... S. 502; Be...
... Bohnenk...
... der R... ibid., N...

сердца. Так как на *нотропное* повышение частоты сокращений сердца можно воздействовать только через *n. vagus*, возможно (применяя наперстянку *) временно или окончательно прекратить некоторые случаи неправильных тахикардий. В этих случаях, как известно, периферические аппараты *n. vagi* сверхчувствительны и потому особенно легко поддаются воздействию изменения давления на *sinus caroticus* и на сердечный бульбус, что оказывает рефлекторное влияние на *n. vagus*.¹ В противоположность этому, гликозиды наперстянки или строфанта почти не действуют на приступы *симпатических тахикардий*, возникающих во *вторичных* или *третичных центрах*, например при *пароксизмальной тахикардии*, за исключением тех случаев, когда имеется сердечная недостаточность. Кроме того, необходимо принять при этом во внимание, что под влиянием более сильного дигитализирования может еще повыситься частота сокращений вследствие возбуждения гетеротопных мест возникновения импульсов в предсердиях и желудочках. Для прекращения приступов учащенных сердцебиений препаратам наперстянки следует предпочесть для клинического применения, кроме *алкалоидов хины* (см. рис. 50, стр. 526), различные успокаивающие средства, как *соли брома*, *валериану*, а прежде всего — *хлоралгидрат*, *люминал* и т. д.

Лечение пароксизмальной тахикардии в последние годы изменилось и улучшилось в связи с тем, что оказалось, что при введении *хинидина per os* следует пользоваться *большими*, чем до сих пор применяли, дозами, для того, чтобы при длительном применении этого средства ■ тяжелых случаях пароксизмального мерцания предсердий добиться наступления нормального ритма сердца. Обычно бывает достаточно принимать по 2 г *Chinidinum sulfuricum* ■ сутки. Эти дозы принимаются неделями без вреда; но и *бóльшие* суточные дозы в 3 г и 4,8 г (через три часа до 0,6 г) и *больше* давались в особенно тяжелых случаях долгое время (много месяцев) с хорошими результатами. Явная недостаточность кровообращения является, во всяком случае, безусловным противопоказанием для такой терапии; в таких случаях хинидиновой терапии должно предшествовать лечение *наперстянкой* или *строфантином*, в необходимых случаях одновременно с *физостигмином*.²

В некоторых случаях удается в несколько минут снять тахикардический приступ внутривенным применением *сольвохина* (*Solvochin* — 25% раствор хинина ■ водном растворе антипирина) с одновременным введением атропина.³

Bohnenkamp и *Aschenbrenner*⁴ предложили для лечения тяжелых приступов особенно высокие дозы наперстянки,

¹ Weil, Arch. f. kl. Med., 1916, Bd. 119; Kleemann, ibid., 1919, Bd. 130.

² Gold, Otto a. Satchwell, Amer. Heart Journ., 1933, vol. 9, p. 219; St. Feher, Med. Kl., 1935, Nr. 17; там же литература. Kl. Woch., 1934, Nr. 8, S. 305.

³ Hochrein, Münch. med. Woch., 1934, Nr. 8, S. 305; D. med. Ges. in Leipzig, S. 502; Ber. u. Sitz. v. 5/XII 1933.

⁴ Bohnenkamp, Kl. Woch., 1935, Nr. 12, S. 404; Aschenbrenner R., ibid., Nr. 37.

соответствующие 0,4—0,5 г Folia Digitalis внутривенно; но для того чтобы избежать опасности коллапса (чрезмерное возбуждение п. vagi), рекомендуется очень большая осторожность.¹ Для усиления влияния блуждающего нерва на предсердие при одновременном расширении сосудов и понижении кровяного давления в некоторых случаях применялись с хорошими результатами также дериваты холина; из их числа пробовали в особенности стойкие против эстераз препараты *дорил* (Doryl — карбаминоилхолинхлорид) в дозах по 0,0001—0,0002 г внутривенно,² *мехолин* (ацетил-β-метилхолин) парэнтерально в дозах по 5—10 мг.³ Очень благоприятное действие при приступах пароксизмальной тахикардии достигнуто внутривенными инъекциями 10 см³ приблизительно 20% сернокислого магния. Такие инъекции совершенно безопасны и лишены существенного побочного действия.⁴

Аритмии, вызываемые первичным расстройством систем возникновения и проведения возбуждения, в особенности экстрасистолические аритмии, которые возникают как сопутствующее явление при недостаточной сердечной деятельности вследствие появления гетеротопных возбуждений во вторичных и третичных центрах, обычно хорошо поддаются лечению наперстянкой, в противоположность только что упомянутым расстройствам ритма. К таким заболеваниям относятся, прежде всего, *трепетание и мерцание предсердий* или протекающие с большой частотой сокращения желудочка — *arythmia perpetua* (pulsus irregularis perpetuus, delirium cordis). Неэкономная работа сердца ведет, с одной стороны, к быстрому истощению желудочков вследствие слишком частых, хотя и мало эффективных сокращений, отражающихся в виде едва заметной пульсовой волны (*дефицитный пульс*), с другой стороны — к практически почти полному выключению работы предсердий, так как очень частые и слабые сокращения их уже не в состоянии протолкнуть кровь в желудочки. В то время как здоровое сердце может справиться с расстройством кровообращения, вызванным трепетанием или мерцанием предсердий, функционально слабое сердце бывает побеждено этим тяжелым расстройством. В этих случаях наперстянка может, удлиняя рефрактерную фазу, вызвать замедление проведения возбуждения главным образом в атриовентрикулярном отделе, в кроме того одновременно проявляется отрицательно-дромотропное действие на п. vagus, благодаря чему уменьшается расстройство ритма и (в связи с этим) быстро наступает улучшение кровообращения (см. рис. 43 и 44). *Трепетание предсердий* часто переходит в мерцание при одновременном торможении проведения возбуждения в начале желудочковой брадикардии. После насту-

¹ F. Nagel, Kl. Woch., 1935, Nr. 34, S. 1211.

² Dautrebande et Marechal, Comptes rendus Soc. Biol., 1933, vol. 113, p. 796.

³ A. Simonart, Journ. of Pharm. a. exp. Path., 1934, vol. 50, p. 1; G. A. Goldsmith, Proc. Staff Meet. of the Mayo Clin., 1934, vol. 9, p. 23; J. H. Page, Amer. Journ. med. Soc., 1935, vol. 189, p. 155; Comroae a. Starr, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1933, vol. 49, p. 283.

⁴ Zwillinger, Kl. Woch., 1935, Nr. 40.

пления действия наперстянки мерцание предсердий часто сменяется нормальным синусным ритмом. Мерцание и трепетание предсердий — наиболее подходящие случаи для применения лечения наперстянкой. Иногда вызываемые наперстянкой расстройства проведения, выражающиеся в полном или частичном блоке с выпадением систол (желудочков *), нельзя рассматривать как противопоказания к лечению наперстянкой. К тому же с ними можно с успехом бороться при помощи одновременного введения атропина, снимающего блок.¹

Даже полное блокирование проведения возбуждения, которое иногда вызывается наперстянкой при мерцании предсердий, не вызывает, как правило, расстройств кровообращения, так как наперстянка одновременно усиливает возникновение возбуждения в автоматических центрах желудочков² и этим повышает частоту их сокращений. Поэтому следует попробовать (в таких случаях *) осторожное дигитализирование малыми дозами наперстянки даже при имеющемся блоке Adams-Stokes. Как раз в этих случаях имеется очень низкая частота сокращений желудочков, обусловленная органическими заболеваниями проводящей системы или мускулатуры желудочков, что вызывает временную остановку желудочков и связанные с этим тяжелые мозговые приступы. Как известно, осторожное лечение наперстянкой ведет к улучшению таких болезненных состояний.³ Равным образом у больных с органическим блоком сердца и его декомпенсацией на почве коронарного склероза не наступает после лечения наперстянкой уменьшения частоты сокращений желудочков, а скорее исчезают или улучшаются расстройства кровообращения.⁴

Особого внимания заслуживает состояние и реакция на наперстянку сердец животных, находящихся под токсическим экспериментальным воздействием тироксина, а также сердец больных базедовой болезнью, которые при действии различных вредностей проявляют особую склонность к аритмиям и мерцанию предсердий и желудочков.⁵ В общем, яды, возбуждающие n. sympathicus, повышают тахикардию а действующие на n. vagus теряют свое тормозящее действие под

¹ Cushny, Morrisa. Silberberg, Heart, 1912, Nr 4, p. 33.— A. Fränkel наблюдал, как у одного больного интервал A—V в 0,5 сек. от 0,75 мг атропина укоротился на 0,2 сек. (Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 1908, Bd. 1, S. 69); H. Meyer, Wien. med. Woch., 1921, Nr. 17.

² Rothberger u. Winterberg, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 150, S. 217; v. Egmond, ibid., 1913, Bd. 154, S. 39.

³ Cp. F. Volhard, D. Arch. f. kl. Med., 1909, Bd., 97, S. 348.

⁴ N. Jagić, Zeitschr. f. kl. Med., 1908, Bd. 66; F. Volhard, Verh. d. Kongr. f. inn. Med., 1911; D. Scherf, Med. Kl., 1932, Nr. 27/28; N. Jagić, Wien. kl. Woch., 1932, Nr. 41.

⁵ König, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 134, S. 29; H. Freund, Kongr. f. inn. Med., 1928; H. Freund, D. med. Woch., 1931, Nr. 29, S. 1229; Glaubach u. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 151, S. 341;

1931, Bd. 162, S. 537; Reid-Hunt, Journ. of Amer. med. Assoc., 1907, vol. 49, p. 240, и 1911, vol. 57, p. 1032; Gottlieb, D. med. Woch., 1911, S. 2161;

сп. L. Braun, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1929, Bd. 68; cp. Fr. v. Müller, о частой встречаемости pulsus irreg. perpetuus у мюнхенских больных зобным

сердцем; цит. по R. v. d. Velden в Handb. d. prakt. Ther., 1927, Bd. 2, S. 552, Leipzig, J. A. Barth.

1932, Nr. 41.

влиянием тироксина.¹ После предварительной дачи тироксина животным с (искусственно *) поврежденным сердцем можно наблюдать только временное проявление терапевтического влияния дигипурата и строфантина, в общем же склонность к мерцанию еще усиливается, между тем как после тиреоидэктомии вещества группы наперстянки обнаруживают значительное усиление своего терапевтического действия.² Повидимому, предварительная дача инсулина и сахара также создает лучшие условия для лечения наперстянкой. Эти экспериментально полученные данные совпадают с клиническим опытом, согласно которому наперстянка только в исключительных случаях благоприятно влияет на часто встречающуюся у больных базедовой болезнью мерцательную аритмию и синусную тахикардию.³ Так как под воздействием угнетающего мозговой ствол люминал-натрия понижается и склонность сердца к мерцанию, следовало бы рекомендовать применение таких успокаивающих центральную нервную систему средств одновременно с наперстянкой.⁴

Наступающее при *гипертиреозах*, особенно при базедовой болезни, мерцание предсердий (синусная тахикардия) удаётся часто надолго прекратить понижающим обмен *диодтирозином* в суточных дозах по 0,1—0,3 г с перерывами в 10—14 дней. Если уменьшено перевозбуждение п. *sympathici* и достигнута более спокойная сердечная деятельность, — лечение наперстянкой (в других случаях не ослабляющей чрезмерного ускорения сокращений сердца, а иногда, наоборот, усиливающей склонность к мерцанию) может улучшить работу сердца и устранить декомпенсацию.⁵ *Раствор Люголя*, который тоже способен быстро понизить частоту сокращений гипертиреозных сердец, из-за большой опасности для кровообращения при длительном употреблении, может применяться только для подготовки к операции.⁶

Соли кальция, калия и наперстянка. Действие гликозидов наперстянки находится под многообразным влиянием содержания ионов в сердце и в крови и прежде всего зависит от концентрации ионов Са и К. Уже для нормальной сердечной деятельности необходимо физиологическое равновесие этих катионов в сердечной мышце и питающих ее растворах. Так как ионы Са усиливают функциональные свойства сердца, в особенности возбудимость и сократимость мышцы желудочков, действие Са при надлежащей дозировке может суммироваться с эффектом наперстянки, а при недостатке или отсутствии кальция

¹ K. Cori Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1921, Bd. 91; Langecker, ibid., 1925, Bd. 106.

² König, см. выше.

³ P. F. Holste, Acta med. Scand., 1931; vol. 76, p. 1.

⁴ L. Braun u. B. Samet, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 159, S. 54.

⁵ Jagić u. Flaum, Therapie d. Herzkrankh., 1935, S. 294, Berlin u. Wien, Urban u. Schwarzenberg. Cp. G. W. Parade, Kl. Woch., 1933, Nr. 34, S. 1329; cp. Misske u. Sylla, Med. Kl., 1934, S. 832; ibid., Lapp, S. 195. О способе действия диодтирозина см. также M. Wachstein, Wien. kl. Woch., 1934, S. 1579.

⁶ Cp. D. Scherf, Kl. u. Therapie d. Herzkrankh., 1935, S. 118, Wien, Jul. Springer.

может быть соответственно ослаблено. Усиление функции сердца связано с оптимальной концентрацией Са в сердце. Этот оптимум представляет собой нормальное содержание кальция в организме и, по-видимому, является вместе с тем главной предпосылкой для эффективного действия наперстянки.¹

Однако действие наперстянки не обязательно связано с присутствием ионов кальция, так как и экспериментально ослабленные объединением его или даже искусственно лишенные кальция сердца еще могут подвергаться влиянию наперстянки.² Наличие же достаточного количества солей кальция в сердце, несомненно, имеет значение для связывания и прочности удержания сердцем сердечных гликозидов, а вероятно — и для скорости наступления его контрактуры. В этом отношении различные гликозиды обнаруживают неодинаковые свойства.

Так, течение отравления дигитоксином³ на изолированном сердце лягушки одинаково при содержащем кальций нормальном рингеровском растворе и при не содержащем его. Точно так же введение кальция одновременно с дигитоксином не ускоряет ни наступления повышенного сердечного тонуса, ни систолической остановки сердца. Только в том случае, если сердце предварительно обработано дигитоксином, контрактура наступает при гораздо меньшей концентрации Са, чем у сердца, не обработанного дигитоксином. Эта контрактура от кальция более легко обратима, чем контрактура от дигитоксина.

Таким образом даже большие дозы кальция не делают сердце чувствительным к дигитоксину, между тем как предварительная обработка дигитоксином, наоборот, сенсibiliзирует сердце к вводимым солям кальция. Этот факт согласуется с клиническими наблюдениями, показавшими, что именно внутривенное вливание СаСl₂ после начавшегося, но еще не проявившегося лечения наперстянкой вызывает у человека длящееся часами замедление пульса, в то время как в норме оно ведет лишь к весьма скоро проходящей брадикардии.⁴

В противоположность наблюдаемой у человека сенсibilизации сердечного п. vagi при совместном действии кальция и наперстянки, на сердце лягушки соли кальция вызывают исключительно повышение возбудимости accelerantis, вследствие чего действие комбинации наперстянки и кальция, в соответствии с преобла-

¹ Литературу см. у W. Straub, Handb. d. exp. Pharm., 1924, Bd. II/2, S. 1355; O. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 82, 1918, Bd. 83; O. Loewi u. Lieb, Pflüg. Arch., 1918, Bd. 173 u. 1921, Bd. 187, S. 105; Handovsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 97, S. 171.

² v. Korschegg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1913, Bd. 71, S. 251; v. Weizsäcker, ibid., 1917, Bd. 80, S. 247; см. S. G. Zondek, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 87, u. D. med. Woch., 1921, Nr. 30, также Wiechmann, Pflüg. Arch., 1921/22, Bd. 189 u. 149; Clark, Proc. Roy. Soc. of Med., 1912, vol. 35, p. 181, a. Journ. of Physiol., 1913, vol. 47, p. 66; Geiger u. Jarisch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 94, S. 52.

³ H. Fischer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 130, S. 194.

⁴ E. Billigheimer, Zeitschr. f. kl. Med., Bd. 100, H. 5, S. 411, u. Kl. Woch., 1929, S. 724; ibid. Liter.; Starkenstein (Ther. Halbmonatsschr., 1920, Nr. 34) наблюдал у сыпнотифозных больных, леченных одновременно наперстянкой и хлористым кальцием, наступление брадикардии (пульс был меньше 40) под влиянием таких доз наперстянки, которые сами по себе не оказывали действия.

данием симпатической возбудимости, обнаруживается в усиленной систолической деятельности.¹ Это может зависеть от того, что у лягушки возникновение возбуждения в верхнем сердце (синус с предсердиями) угнетается солями кальция, а соответствующие места в желудочке очень сильно возбуждаются, благодаря чему проявление симпатических возбуждений в них гораздо сильнее выражено.²

Предварительная дача гиталина, строфантина и гитоксигенина соответственно продолжительности и силе их действия вызывает повышение чувствительности к последующему введению кальция так же, как это делает дигитоксин, вследствие чего дозы Са, меньшие, чем в норме, уже повышают тонус и усиливают контрактуру. Эти гликозиды отличаются, однако, от дигитоксина тем, что между ними и солями кальция имеется и отсутствующий при дигитоксине синергизм, выражающийся в том, что соли кальция увеличивают скорость связывания этих веществ сердцем и повышают прочность связывания и склонность к контрактуре, усиливая этим отравление, а может быть и способность к кумуляции.³ Уже повышение содержания кальция в крови у собак, при подкожном применении гормона паращитовидных желез, делает сердце этих животных гораздо чувствительнее к убаину.⁴ По аналогичной причине сердце, ослабленное или оставленное не содержащим Са рингеровским раствором или же лишавшейся кальция обработкой оксалатами, менее чувствительно к сердечным гликозидам, чем в присутствии кальция.

Для сердца лягушки соли кальция могут быть частично заменены солями других щелочно-земельных металлов, например солями стронция, бария и магния. Однако между их действием и действием солей кальция имеются значительные количественные различия.⁵

Пониженная чувствительность сердца жабы к веществам группы наперстянки, которую связывают с содержанием в крови жабы подобных наперстянке веществ, повидимому, зависит главным образом от уменьшения проницаемости сарколеммы сердца к этим веществам. Такие сердечные яды, как строфантин, наперстянка, веродиген, сцилларен, геллебореин, конвалламарин, буфоталин (Bufotalin) и буфотоксин (Bufotoxin) качественно действуют на изолированное сердце жабы так же, как на сердце лягушки.⁶

¹ H. Langecker, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 106, S. 1.

² R. Kolm u. E. P. Pick, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 185, S. 235; *ibid.*, 1921, Bd. 189, S. 137; C. J. Rothberger u. H. Winterberg, *ibid.*, 1921, Bd. 142, S. 461, а также v. Egmond, *ibid.*, 1913, Bd. 54, S. 39.

³ O. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 82, S. 131, и 1918, Bd. 83, S. 366; см. также Pflüg. Arch., 1921, Bd. 187, S. 105; H. Fischer, см. выше, и J. Gander, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 164, S. 324; Fromherz u. Welsch, *ibid.*, 1931, Bd. 161, S. 266.

⁴ H. Gold a. D. J. Edwards, Cornell Univ. Med. Bull., 1929, vol. 18, Nr. 4.

⁵ Isao Tominaga, Fol. Japan. Pharm., 1925, vol. 1; Routkewitsch, Pflüg. Arch., 1909, Bd. 129; F. Lussana, Arch. intern. de Phys., 1911, vol. II; S. Hirsch u. M. Oppenheimer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 110; Bruno Kisch, Zeitschr. f. Kreislaufforsch., 1930, Bd. 22; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 148, с подробным указанием литературы.

⁶ Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 63, S. 374; Wieland, Biochem. Zeitschr., 1922, Bd. 127, S. 94; O. Loewi, Pflüg. Arch., 1923, Bd. 198, S. 359; v. Issekutz, *ibid.*, S. 429; O. Gessner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 118, S. 325, указана литература.

Пока еще не установлено, насколько соли кальция вообще участвуют в невыясненных до сих пор физико-химических процессах, лежащих в основе действия наперстянки. Loewi¹ видит причину действия на сердце подобных наперстянке гликозидов в сенсibiliзации сердца к кальцию, а причину слабости сердца — в понижении его способности реагировать на физиологическое раздражение содержащимся в крови кальцием. С другой стороны, возможно допустить, что и без участия кальция в самом действии на сердце гликозида вызываемое ионами Са физико-химическое состояние сердца так же необходимо для действия на него наперстянки, как и вообще для поддержания его нормальной функции. В пользу такого взгляда говорит, между прочим, ясно выраженная независимость от содержания Са² связывания и действия дигитоксина и гиталина. Так как ионы Са усиливают также и синтез лактацидогена, возможно, что они и благодаря этому могут противодействовать утомляемости сердечной мышцы и слабости сердца и таким образом усиливать действие наперстянки.³ Наконец нужно указать, что соли кальция могут, между прочим, поддерживать лечебное действие наперстянки не только путем прямого и непрямого (нервного) усиления деятельности сердца, но и при посредстве торможения воспаления, понижая общую склонность к отеку, повышая диурез и уплотняя сосуды легких при угрожающем отеке их.⁴ Поэтому представляется чрезвычайно целесообразным и пользуется заслуженной репутацией *одновременное применение гликозидов наперстянки и препаратов кальция* [внутривенная инъекция 10% СаCl₂, внутримышечная инъекция глюконовокислого кальция 10% (кальций-Сандоц*), также сельвадина (Selvadine®) = 9% раствора пирокатехиндисульфоновокислого кальций-натрия] при всякого рода расстройствах кровообращения, при аритмиях, пневмониях. При этом, однако, одним введением препаратов кальция никогда нельзя заменить наперстянку.

Соли калия, которые надо считать, вообще, антагонистами солей кальция, действуют и при введении их одновременно с сердечными гликозидами противоположно солям кальция. Так как уже небольшое повышение концентрации солей калия в крови или питательной жидкости очень быстро уменьшает или парализует сократительность, а затем и возбудимость (мышцы*) желудочков сердца, понятно, что соли калия должны противодействовать развитию различных судорожных состояний желудочков. Поэтому доставка сердцу солей калия может расслабить уже развившуюся контрактуру, вызванную

¹ Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917., Bd. 82, S. 131; A. Kutschera-Aichbergen, Wien. Arch. f. inn. Med., 1929. Bd. 18, S. 209.

² H. Fischer u. J. Gander, см. выше; H. Hoffmann, ibid., 1923, Bd. 96, S. 105.

³ B. Kisch, Handb. d. norm. u. pathol. Physiol., Bd. 7, T. 1; Фармакология сердца, S. 850; ср. также H. Freund u. Haarmann, Verh. d. deutsch. pharm. Ges., 1932, S. 73, о наперстянке и обмене.

⁴ Billinghamer, см. выше.

⁵ E. Rothlin, Schw. med. Woch., 1927, Nr. 17, S. 388, u. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1929, Bd. 70, Heft. 5/6.

⁶ H. Weese, D. med. Woch., 1932, Nr. 11; ibid., R. Seyderhelm.

как наперстянкой, так и кальцием, барием или кислотами.¹ Наоборот, гликозиды наперстянки (строфантин) можно наравне с солями кальция считать антагонистами по отношению действия калия на желудочки сердца.

Синус и предсердия поражаются лишь более высокими концентрациями калия, чем желудочки,² и даже те количества, которые парализуют мускулатуру последних, вызывают в предсердиях возникновение возбуждений. Однако при особых условиях, например после предшествовавшего обогащения кальцием или действия наперстянки калий может вызвать, вместо обычного паралича желудочков, их контрактуру.³

Действие на сердце алкалоидов хины. Гликозиды наперстянки, в сущности, препятствуют только последствиям тахисистолии предсердия или мерцания их, затрудняя проведение возбуждений к желудочкам, но не тормозя болезненно повышенного возникновения возбуждений в предсердиях. Хинин же⁴ или более энергично действующий продукт его восстановления — гидрохинин,⁵ а еще лучше менее ядовитый для сердца правовращающий изомер хинина — хинидин⁶ во многих случаях (приблизительно в 50%) прекращают *arythmia perpetua* (рис. 48 и 49), равно как пароксизмальную тахикардию (рис. 50) и восстанавливают нормальный синусный ритм. Суть этого действия алкалоидов хины заключается в том, что они ослабляют все функции сердца, затрудняя процессы восстановления (потенциальной энергии сердца *) и удлиняя его рефрактерную фазу. Вследствие этого и возникновение возбуждений, возбудимость, проведение

¹ Arborelius u. Zottermann, Scand. Arch. f. Phys., 1924, Bd. 45, S. 12; W. Burridge, Journ. of Phys., 1912, vol. 44, p. VIII, и 1912, vol. 45, p. V; M. Braun, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, vol. 94, p. 222.

² R. Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1914, Bd. 75, S. 230; E. P. Pick, Wien. kl. Woch., 1920, Nr. 50; Kolm u. Pick, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 185, S. 235.

³ Burridge, Quart. Journ. of Phys., 1912, vol. 5, p. 347; O. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 83, S. 365; Pflüg. Arch., 1921, Bd. 188, S. 87; Kolm u. Pick, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 185, S. 235. Относительно прекращения солями калия трепетания желудочка см. стр. 27.

⁴ C. G. Santesson, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1892, Bd. 30, S. 411; там же 1893, Bd. 32, S. 321; далее 1918, Bd. 84, S. 176, и Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1921, Bd. 24, S. 159; U. G. Bijlisma, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1920, Bd. 11, S. 257; E. Rohde, Handb. d. exp. Pharm., 1920, Bd. 2/1, S. 62; там же литературный обзор, как и у F. B. Hoffmann'a, Zeitschr. f. Biol. 1915, Bd. 66, S. 293, и A. F. Hecht u. C. J. Rothberger, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1918, Bd. 7, S. 134; C. J. Rothberger, Kl. Woch., 1922, Nr. 2; также E. Starkenstein, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1907, Bd. 4, S. 681, и D. med. Woch., 1922, H. 13/14, и Junkmann u. Starkenstein, Kl. Woch., 1926, Nr. 5, S. 169; J. Biberfeld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1916, Bd. 79, S. 361.

⁵ T. Lewis, A. N. Drury, A. M. Wedd a. Iliescu, Heart 1921/22, vol. 9, p. 207, R. T. Grant и C. C. Iliescu, Heart 1921/22, vol. 9, p. 289.

⁶ W. Frey, Berl. kl. Woch., 1918, Bd. 55, S. 450 u. 849; D. Arch. f. kl. Med., 1921, Bd. 146, S. 70 u. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1924, Bd. 42, S. 614 u. 625; F. B. Hoffmann, Zeitschr. f. Biol., 1920, Bd. 71, S. 47.

возбуждения и сокращения претерпевают, так и генеральные центры его деятельности; из них

Рис. 48 и 49. Сверххинидина в син

Рис. 50. Па

ведущую роль рассматриваем в то время ка

Hecht Med., 1920, Bd.

возбуждения и сократительность сердечной мышцы во всех частях сердца претерпевают значительное ослабление; ослабляется ¹ как номотопное, так и гетеротопное возникновение возбуждения. Различные центры его находятся при этом в состоянии различной чувствительности; из них, повидимому, наиболее стоек играющий в норме



Рис. 48.



Рис. 49.

Рис. 48 и 49. Сверху — чистое трепетание предсердий, переходящее под воздействием хинидина в синусный ритм (внизу). Струнный гальванометр. Время $\frac{1}{50}$ сек.



Рис. 50. Пароксизмальная тахикардия прекращается после инъекции хинидина.

ведущую роль *синусный узел*, благодаря чему только большие дозы рассматриваемых средств понижают нормальную частоту пульса, в то время как болезненное — ненормальное гетеротопное возникно-

¹ Hecht и Rothberger, см. выше; E. Schott, D. Arch. f. kl. Med., 1920, Bd. 134, S. 208.

вление возбуждений в предсердиях устраняется уже меньшими дозами. Кроме того, алкалоиды хины понижают возбудимость сердечного п. vagi.¹ Этим косвенно удлиняется рефрактерная фаза предсердий и одновременно улучшается проведение возбуждения с предсердий на желудочки. Таким образом прямо вызываемое хинином и его родичами уменьшение частоты сокращений поддерживается в предсердиях, а желудочки даже получают возможность увеличить частоту сокращений. Атропин не влияет на это действие хинидина.² Кроме хинина, гидрохинина и хинидина все функции сердца ослабляются цинхонином (Cinchonin) и цинхонидином (Cinchonidin),³ хотя и не так сильно, как хинидином.

Действие внутривенного введения хинина, уничтожающее пароксизмальную тахикардию, можно видеть на кривой (рис. 50).

Подобно сердечной мышце, функции поперечнополосатой скелетной мышцы⁴ изменяются под влиянием производных хинина. У неповрежденной лягушки хинин (в очень низкой концентрации *) повышает работоспособность мышцы, но изолированная скелетная мышца уже при высоком разведении хинина (1 : 25 000), вследствие замедления процессов восстановления (отдых) и удлинения (в связи с этим *) рефрактерной фазы, не может реагировать на длительное электрическое раздражение мышечным тетанусом, как нормальная мышца, а отвечает только короткими ритмическими сокращениями.⁵

Лечение хинином экстрасистолических аритмий и мерцания предсердий было впервые введено W e n k e b a c h'ом,⁶ который исходит из более старых исследований S a n t e s s o n'a и S t o k v i s'a о парализующем сердце действии хинина. Позднее этот способ лечения был дополнен предложенным F r e y'ем⁷ применением хинидина. W e n k e n b a c h применяет 0,3—0,4 г *Chinini muriatici per os* в сутки в течение десяти дней; внутривенное введение 0,5—0,75 *Chinini muriatici*^{8*} может иногда внезапно прекратить пароксизмальную тахикардию. Хинидин применяют 3—5 раз в сутки по 0,2, *Chinidinum sulfuricum*,^{9*} — не дольше пяти дней; в общем, дневные

¹ T. Lewis, A. N. Drury a. C. C. Iliescu, Brit. Med. Journ. 1921, vol. 2, p. 514, и Heart, 1921/22, vol. 9, p. 55.

² A. J. Boeckelmann, Pflüg. Arch., 1923, Bd. 198, S. 615.

³ Clarc, Pezzi et Pérochaud, Comptes rendus Soc. Biol., 1923, vol. 29, p. 300, и Arch. mal. coeur, 1923, vol. 16, p. 1; влияние на хронаксию см. R. v. Werz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, vol. 169, p. 70.

⁴ Santesson — см. выше; Bilijlsma — см. выше; Fürth u. Schwarz, Pflüg. Arch., 1909, Bd. 129, S. 53.

⁵ J. G. Brody, Journ. Amer. Med. Assoc. 1922, vol. 79, p. 354; Brody a. Sollmann, Arch. intern. pharmacodyn., 1922/23, vol. 27, p. 481.

⁶ K. F. Wenkebach, Die unregelmäßige Herztätigkeit у Engelmann, 1914; Berl. kl. Woch., 1918, Nr. 22, и Journ. Amer. med. Assoc., 1923, Aug. 11, S. 472; v. Bergmann, Münch. med. Woch., 1919, Nr. 26, W. v. Kapff, D. med. Woch., 1922, Nr. 14; Wiechmann, Kl. Woch., 1922, Nr. 34.

⁷ W. Frey, см. выше.

^{8*} Для внутривенного введения предпочтительнее пользоваться лучшим растворимым *Chininum bihydrochloricum*.*

^{9*} Или *Chininum tannicum* — когда желательно несколько менее быстрое и сильное действие, так как он медленнее всасывается.*

дозы (4 раза в сутки по 0,5) не должны превышать и при наилучшей выносливости. ^{1*} Как неприятные побочные действия хинидина описаны случаи рвоты, чувства жара, головокружения, приливов крови (к голове) и поносов.

Различное влияние на сердце хинина и наперстянки делает понятным и различие показаний к применению обоих веществ: хинин и хинидин, ослабляющие работу сердца, могут применяться только при достаточно сохранившейся силе сердечной мышцы или при вполне компенсированной сердечной недостаточности. Их отрицательно инотропное действие на мышцу делает их применение совершенно недопустимым при слабости сердечной мышцы. Однако одновременное применение хинина и наперстянки целесообразно и при *arythmia perpetua* у больных с функционально способной сердечной мышцей, так как к регуляции сердечной деятельности благодаря торможению наперстянкой проведения возбуждения присоединяется прямое торможение хинином мерцания предсердий. Наилучшие результаты такого лечения дают поэтому свежие случаи *arythmia perpetua*. ² Если же наперстянка применяется исключительно для повышения работоспособности слабых и декомпенсированных сердец, то одновременное введение алкалоидов хины нецелесообразно. В этих случаях следует до лечения хиной провести терапию наперстянкой. По Wenckebach'у хорошо присоединить к этой комбинированной терапии еще ежедневные приемы стрихнина (2—3 мг в день — см. стр. 468, рис. 43).

Кроме хинина и родственных ему веществ, другие средства также могут вызвать *торможение гетеротопного возникновения возбуждений и мерцания желудочков*, на что указывают опыты на сердцах холодно- и теплокровных. Так, например, *хлористый калий* ³ тормозит автоматически сокращающиеся желудочки, и притом гораздо сильнее, чем номотопно сокращающиеся предсердия, а потому он особенно действителен в соединении с последующим введением хлористого кальция, возбуждающего сокращения желудочков. Даже мерцающее сердце собаки, которое, как правило, уже более не способно к восстановлению (нормальных сокращений *) можно таким способом заставить возвратиться к нормальному ритму. Равным образом применение *нитроглицерина* ⁴ может повысить *сопротивляемость к мерцанию* кошачьего сердца. Эта «сопротивляемость к мерцанию», или способность кошачьего сердца к восстановлению сил, повышается после выключения большого мозга, удаления мозга, выключения сердечных нервов и наркоза ствола мозга *люминалом*. ⁵ Поэтому представляется

^{1*} По фармакопее США (в Фармакопее СССР хинидин не приведен) средняя терапевтическая доза *Chinidini sulfurici* 0,3 (с осторожностью!).
² S. de Boer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 94, S. 314.
³ H. E. Hering, Zbl. f. Phys., 1903, Bd. 17, S. 1; E. Gross, Pflüg. Arch., 1903, Bd. 99, S. 264; K. Olm u. Pick, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 185, S. 235; Wiggers corp., Amer. Journ. of Phys., 1930, vol. 92, p. 232 и vol. 93, p. 197.
⁴ L. Braun u. B. Samet, Wien. kl. Woch., 1930, Nr. 7, S. 196.
⁵ L. Braun u. B. Samet, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 159, S. 54; Wien. kl. Woch., 1931, Nr. 5; Brow, Long a. Beattie, Journ. Amer. med. Assoc., 1930, vol. 95, p. 715.

несомненным, что центральная нервная система усиливает возникновение экстрасистол, тахикардию и мерцание, которые могут быть вызваны также страхом и испугом. ¹ Успокаивающие средства, как бромиды и снотворные, могут поэтому в таких случаях оказать благоприятное влияние.

Кофеин и родственные ему средства. К фармакологическому рассмотрению веществ наперстянки примыкает выяснение свойств кофеина, который клиницисты часто рассматривали как средство, сходное с наперстянкой. ² В отличие от гликозидов наперстянки, в прежнее время считали главным действием кофеина и близких к нему веществ благоприятное для кровообращения влияние на сосуды, повышающее упавшее кровяное давление и этим косвенно усиливающее работу сердца. ³ Хотя, действительно, это центрально вызываемое главным образом кофеином и очень слабо теобромином и теофиллином сужение сосудов внутренних органов также имеет значение в общем действии этих веществ на кровообращение, но все же, по современным данным, надо приписать гораздо более существенное лечебное значение прямому действию на сердце, свойственному всем трем метилксантинам. Действие это разностороннее и обнимает собой:

- 1) замедление сердцебиений, вызванное действием кофеина на центр п. vagi;
- 2) усиление возникновения возбуждений в сердце и вызываемое этим увеличение частоты сокращений, наступающее обычно вслед за замедлением сердца;
- 3) действие на сердечную мышцу, ведущее к усилению и удлинению систолы, уменьшению диастолы и понижению пульсового объема;
- 4) расширение коронарных сосудов, чрезвычайно ценное для улучшения работы сердца.

Из приведенного видно, что действие кофеина на сердце значительно отличается от действия наперстянки. В противоположность действующим началам наперстянки, кофеин не обладает благоприятным «диастолическим» действием, а скорее с самого начала уменьшает объем диастолы и тем понижает пульсовый объем, как это показали исследования В о с k'a ⁴ на изолированном сердце теплокровных, не зависящем при такой постановке опыта от вторичных влияний состояния сосудов. Это действие кофеина связано с тем, что он усиливает наклонность сердечной мышцы к систолическому положению, так же, как скелетной мышцы — к укорочению, одновременно затрудняя расслабление сердца в диастоле. ⁵ В то время как при действии наперстянки сердце может быть сравнено с поршневым насосом, поршень

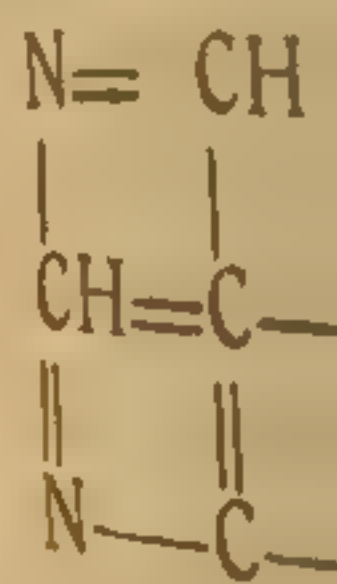
¹ Rothberger u. Winterberg, Pflüg. Arch., 1911, Bd. 141, S. 343.

² Riegel, Verh. d. Congr. f. inn. Med., Wiesbaden 1884.

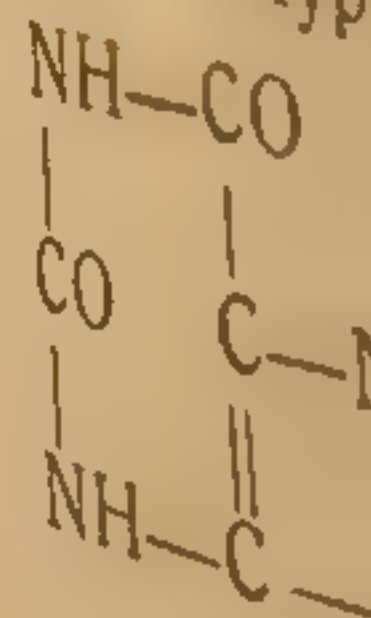
³ F. Meyer, Arch. f. Anat. u. Phys., 1912, S. 222.

⁴ Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1900, Bd. 43, S. 367.

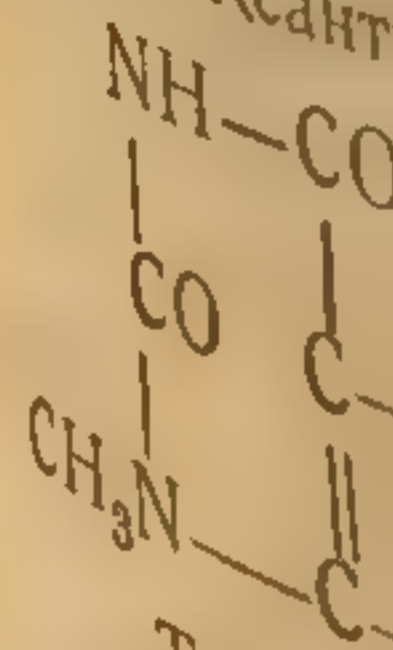
⁵ Santesson, Scand. Arch. f. Physiol., 1889, Bd. 1, S. 331; Cushny a. Naten, Arch. int. d. Pharmacodyn., 1901, vol. 9, p. 169; Plavec, ibid., 1908, vol. 18, p. 499; Pilcher a. Sollmann, Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1912, vol. 3, p. 609.



Пурин



Ксантин



Теобромин

Ксантин предшественник, ко-
изомерные

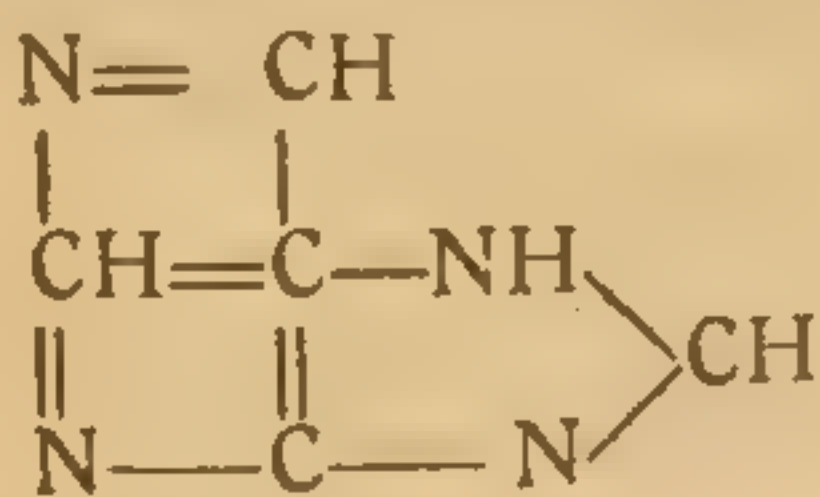
Hebbom,
Г. Mehen

которого делает большие размахи, при действии кофеина объем отдельного сокращения не увеличивается ни в какой стадии, но сердце может преодолеть *большее предельное сопротивление*. Благоприятное действие на сердце может поэтому проявиться именно при более высоких, чем в норме, сопротивлениях и вызванных ими застоях в большом и малом кругу.

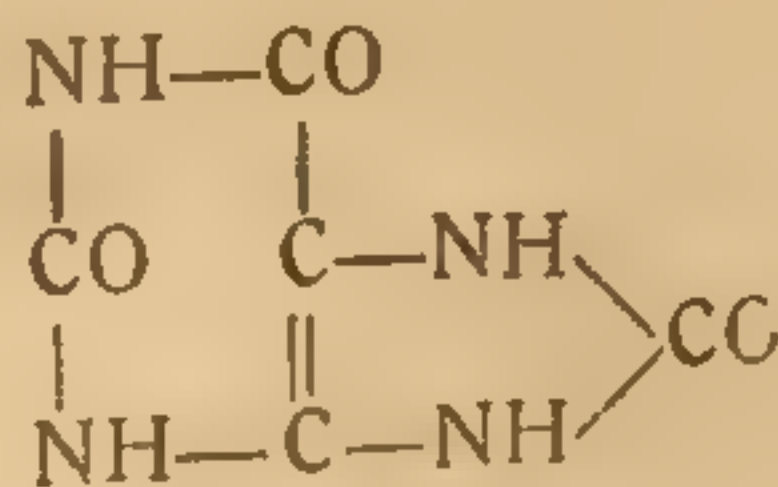
Когда Hedbom,¹ в противоположность приведенным выше данным, наблюдал на промываемых (дефибрированной *) кровью сердцах теплокровных по Langendorffу, кроме увеличения частоты после кофеина, и ясное увеличение амплитуды сокращений, то это, вероятно, было связано с расширяющим действием кофеина на венечные сосуды. Улучшенное благодаря этому кровоснабжение повышало на искусственно снабжаемых кровью сердцах энергию сокращений в такой высокой степени, что это скрывало уменьшение диастолы.

Химия кофеина и веществ его группы

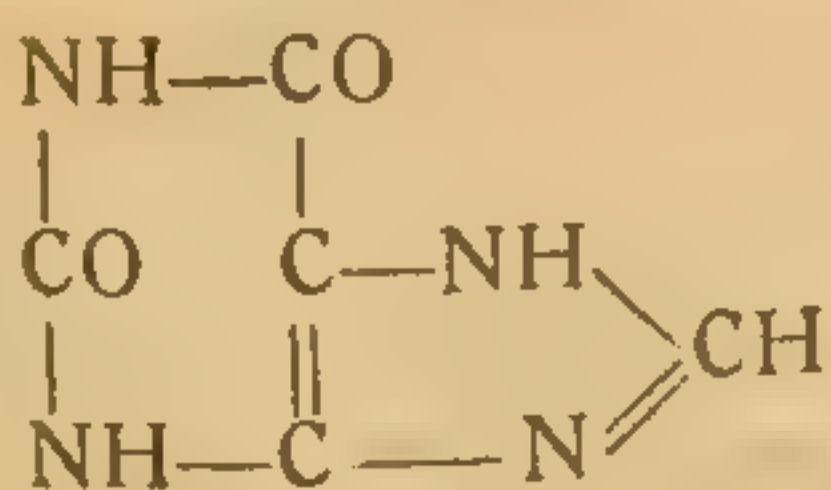
Кофеин или теин (триметилксантин) содержится в кофейных бобах до 2%, в чайных листьях — до 4%, в орехе кола (Cola) — до 3,5%, в гуаране (Guarana) — до 5%, в парагвайском чае — до 0,6—2%, а также и в некоторых других растениях. По своему химическому составу он близок к теобромину и изомерному с последним теофиллину, а также к ксантину и мочевой кислоте. Все эти вещества являются производными пурина $C_5H_4N_4$.



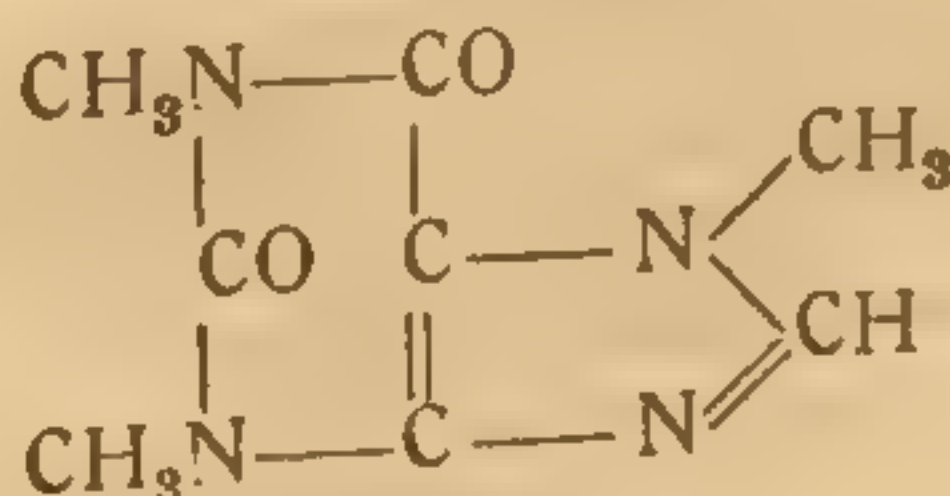
Пурин



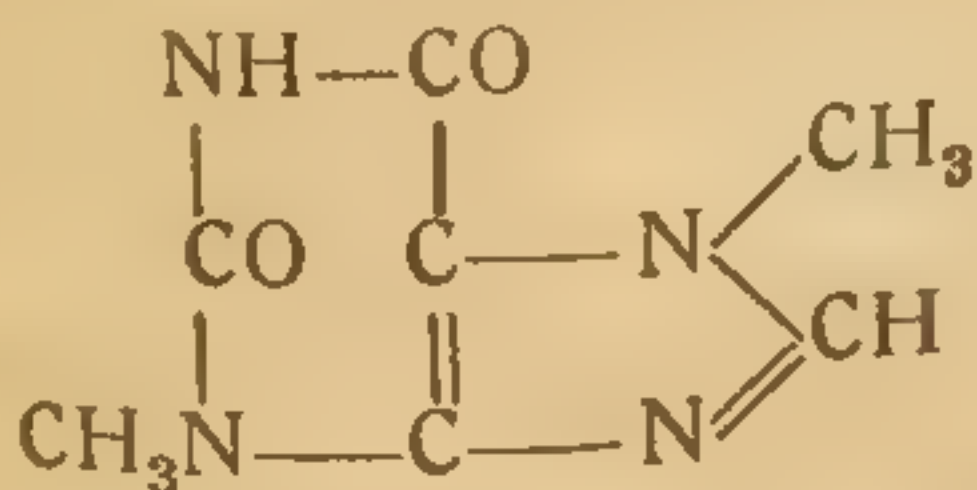
Мочевая кислота



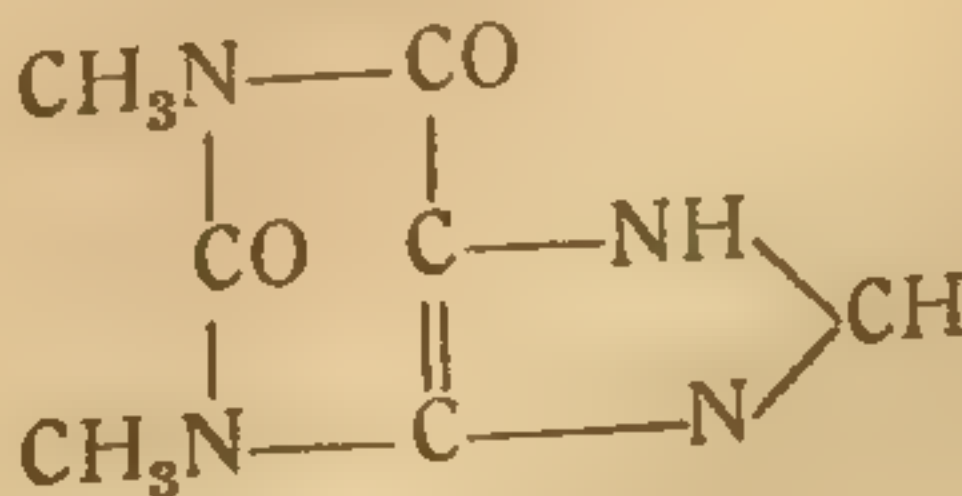
Ксантин



Кофеин



Теобромин



Теофиллин

Ксантин представляет собой диоксипурин, мочевая кислота — триоксипурин, кофеин — триметилксантин, теобромин и теофиллин — изомерные диметилксантины. Оказалось возможным синтети-

¹ Hedbom, Scand. Arch. f. Physiol., 1898, Bd. 8, S. 169.

чески приготовить еще целый ряд химически родственных тел, например, также очень деятельный *аллистеобромин* (Allytheobromin).¹

Coffeinum purum (кофеин или теин — Theinum) образует игольчатые кристаллы с шелковистым блеском, слабо горького вкуса, в воде растворяются с трудом (1 : 50), в спирте — легче, а лучше всего в хлороформе (1 : 6). Этим растворителем кофеин и можно (наиболее полно *) извлечь из сырья.

Во всех странах света растения, содержащие эти вещества, употребляются как вкусовые средства. Чашка кофе, приготовленная из 15 г бобов, соответствует приблизительно 0,1—0,12 г кофеина; столько же содержится в настое 5—6 г высушенных листьев китайского чая (*Thea chinensis*) вместе с теофиллином. Из Африки происходят орехи кола от *Cola acuminata*, из Америки — какао, содержащее теобромин, а также так называемый парагвайский чай от *Ilex paraguayensis* и, кроме того, особенно богатая кофеином *pasta Guarana* — из *Paulinia sorbilis*.

Действие кофеина на сердце. Как указано выше, в прямом действии кофеина на сердце различается несколько отдельных сторон. Знакомство с ними обнаруживает нижеследующую картину действия терапевтически важных производных пурина.²

1. Замедление пульса, вызываемое *центральным возбуждением n. vagi*, проявляется всего яснее при воздействии малых или средних доз кофеина при нормальном состоянии кровообращения и выступает у человека на первый план при терапевтических дозах; только после больших доз проявляется ускорение пульса, зависящее от непосредственного действия кофеина на сердце. Возбуждение блуждающего нерва подобно возбуждению кофеином других центров (дыхательного и сосудодвигательного): оно отсутствует на изолированном сердце, хотя концевые аппараты *n. vagi* становятся после кофеина более возбудимыми.³

Может быть в замедлении пульса⁴ играет роль и рефлекторное возбуждение центров *n. vagi* вследствие повышения кровяного давления через его регуляторы, так как у препаратов теобромина, не оказывающих центрального влияния на кровяное давление, отсутствует и проявление сильного замедления пульса.

2. Более высокие дозы кофеина вызывают у неповрежденного животного увеличение частоты сердцебиений; в тех случаях, когда исключено центральное действие блуждающего нерва, например после его перерезки, атропинизации или в опытах на изолированном сердце млекопитающего, частота увеличивается и от меньших доз.⁵ Даже во время ускорения пульса окончания *n. vagi* остаются возбудимыми. Поэтому ускорение нельзя объяснить параличом тормозного аппарата блуждающего нерва.

¹ Ср. С. Heymans, Arch. int. de Pharm., 1921, vol. 25.

² Более старая литература приведена у Joh. Bock, Die Purinderivate (Производные пурина) в A. Heffters Handb. d. exp. Pharm., 1920, Bd. 2/1, S. 508, Berlin, Springer.

³ Frédéricq, Arch. int. de Physiol., 1913, vol. 13, p. 107.

⁴ B. Kisch, Bethes Handb. d. Physiol., Bd. VII/1, S. 796.

⁵ A. R. Cushny a. B. K. van Naten, Arch. int. de Pharm. et de Thér., 1901, vol. 9, p. 169; Sh. Sakai, Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Tokyo, 1918, Bd. 19, S. 245.

Так как у теобромина на п. vagus. Это о...
...на и теофиллина...
...угнетения...
...с возбужде...
...на усли...
...от хлороформ...
...иметь клин...
...отношению к пар...
...положит...
...с ним веществ...
...некоторых случая...
...высокие концен...
...и проведению...
...деятельности...
...Возникновение в р...
...на изолированных...
...часть возбуждаю...
...A. R. Cushny...
...Arch., 1913, B...
...Bd. 131, S. 236...
...сердца). Berlin...
...Med., 1923, B...
...A. R. Cushny...
...W. E. Dix...
...Solimann...
...H. Frédér...
...85, p. 13; H...
...R. St. A. H...
...van Eg...
...Heathco...
...Bd. 2/1, S. 5...
...Sh. Sakai...
...Path. u. Phar...
...K. P. Pi...
...Sh. Junk...
...Sakai

Увеличение частоты происходит, скорее, вследствие прямого возбуждения различных мест возникновения возбуждений в синусе, предсердиях и желудочках, которое может вызвать у сердца теплокровного животного и человека появление экстрасистол, тахисистолии, автоматии желудочка, мерцания предсердий и желудочков.¹ Оно зависит не только от возбуждения окончания nn. accelerantes в сердце.² потому что сохраняется и после выключения симпатических нервов апнодеином.³ Более концентрированные растворы кофеина, вызывающие значительное ускорение сердцебиения, одновременно вызывают даже невозбудимость симпатических нервов в сердцах холодно- и теплокровных животных.⁴

Так как у теобромина и теофиллина⁵ отсутствует центральное влияние на n. vagus, эти диметилксантины оказывают на сердце только ускоряющее действие. Лишь после очень больших доз кофеина, теобромина и теофиллина частота сердцебиений понижается,⁶ вероятно вследствие угнетения возбудимости мест возникновения возбуждения.

Наряду с возбуждением очагов возникновения импульсов малыми дозами кофеина усиливается также и проведение возбуждения в сердечной мышце. Это особенно ясно проявляется на сердцах, пострадавших от хлороформа, хлоралгидрата или других сердечных ядов,⁷ что может иметь клиническое значение. Однако это антагонистическое (по отношению к парализующим ядам *) действие нельзя отделить от результатов положительно-инотропного влияния кофеина или сходных с ним веществ на сердечную мышцу, которое особенно ценно в некоторых случаях, например при отравлении хлоралгидратом.⁸ Более высокие концентрации метилксантинов могут, однако, повредить и проведению возбуждения, вызвав полный блок с диссоциацией деятельности предсердий и желудочков.⁹

Возникновение в результате действия кофеина импульсов можно ясно показать на изолированных, ритмически сокращающихся волокнах Пуркинье и поэтому часть возбуждающего действия кофеина на сердце следует, вероятно, от-

¹ A. R. Cushny u. B. K. van Naten, см. выше; E. v. Egmond Pflüg. Arch., 1913, Bd. 154, S. 39; Semerau, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 131, S. 236; ср. H. E. Hering, Der Sekundenherztod (Секундная смерть сердца), Berlin 1917, Springer; Fröhlich u. Paschkis, Zeitschr. f. exp. Med., 1923, Bd. 35, S. 276.

² A. R. Cushny u. B. K. van Naten, см. выше; Sh. Sakai, см. выше.

³ W. E. Dixon, Journ. of Physiol., 1904, Bd. 30, p. 97 a. 195.

⁴ Sollmann u. Pilcher, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1911, vol. 3, p. 19; H. Frédéricq et A. Descamps, Comptes rendus Soc. Biol., 1921, vol. 85, p. 13; H. Langecker, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, vol. 106, p. 1.

⁵ R. St. A. Heathcote, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1920, vol. 16, p. 327; van Egmond, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 149, S. 180; H. Langecker, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 106, S. 1.

⁶ Heathcote, см. выше; см. также J. Böck, Handb. d. exp. Pharm., 1920, Bd. 2/1, S. 508.

⁷ Sh. Sakai, см. выше; A. Fröhlich u. L. Pollak, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 186, S. 127; W. Simon, ibid., 1923, Bd. 100, S. 301; E. P. Pick u. Rigler, Kl. Woch., 1924, Nr. 16.

⁸ K. Junkmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 105, S. 169.

⁹ Sh. Sakai, см. выше; см. также Cushny u. v. Naten, см. выше.

нести на счет мышечных сокращений, возникающих в этих элементах проводящей системы, передаваемых дальше. Сокращения, бывшие до этого аритмичными, превращаются под влиянием кофеина в медленные, сильные и ритмичные пульсации, подобно тому как это происходит при действии строфантина. Высокая чувствительность к кофеину мышечных клеток в волокнах Пуркинье обнаруживается и в том, что у них процесс окоченения начинается уже при разведении кофеина 1 : 500 000, в то время как окоченение скелетной мускулатуры — уже при концентрации 1 : 4000.¹

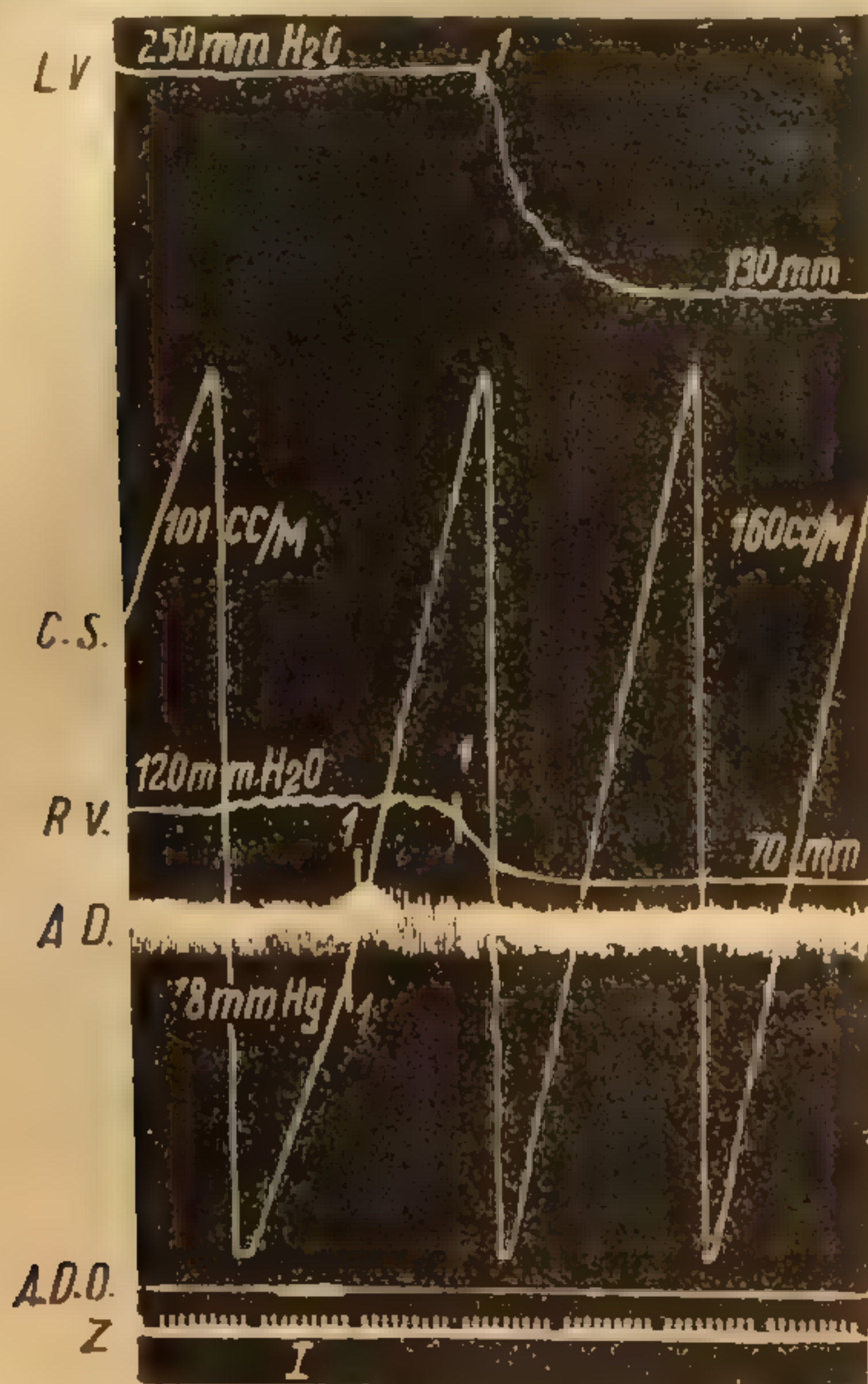


Рис. 51. Действие кофеина на искусственно поврежденное сомнифеном сердце собаки (старлинговский сердечно-легочный препарат, собака. По Е. Flaum'y и R. Rössler'y).

L.V. — давление в левом предсердии; C.S. — вытекание из коронарно-венозного синуса; R.V. — давление в правом предсердии; A.D. — аортальное давление; A.D.O. — абсцисса аортального давления; Z — отметка времени — 1 секунда; 1, 1, 1, 1 — отметки одинакового времени.

1 — 0,05 Coffeini patr.-benzoici введено в искусственное кровообращение. Улучшение функции сердца обнаруживается падением давления в предсердиях слева (с 250 до 130 мм H₂O) и справа (с 120 до 70 мм H₂O). Истечение из синуса коронарных вен при постоянном аортальном давлении повышается со 101 см³ до 160 см³ в минуту.

3. Благоприятного влияния кофеина (как и гликозидов наперстянки) на нормальную, т. е. оптимальную работу сердца, доказать не удастся. Зато повышение работы утомленной мышцы сердца обнаруживается уже при малых дозах кофеина. Так, у утомленного или ослабленного хлоралгидратом сердца лягушки значительно замедлены как изометрическое, так и изотоническое сокращения; повышение функций сердца обнаруживается в большей длительности сокращений и усилении систолы.² При этом повышается абсолютная сила сердца, т. е. величина сопротивления, преодолевая которое, сердце еще может опорожниться при систоле. Подобно этому и у ослабленного сердца млекопитающего улучшаются мышечная сила и нагнетательная способность, что выражается в падении давления в предсердии и в увеличении минутного объема (рис. 51). Это влияние кофеина на сердечную мышцу представляет собой аналогию с действием его на скелетную мышцу, которая при этом также ста-

¹ Ishihara a. E. P. Pick, Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1926, vol. 29, и Kl. Woch., 1924, Nr. 16; о том же H. G. Barbour a. J. B. Kleiner, Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1915, vol. 7, p. 541, по которым сморщающее действие больших доз кофеина на сердце слабее, чем на скелетную мышцу.

² K. Junkmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 105, S. 169.

новится более работоспособной. ¹ Теобромин и теofilлин подобным же образом увеличивают работоспособность сердца. ²

4) *Расширение венечных сосудов и усиление благодаря этому кровоснабжения сердца метилксантинами — кофеином, теобромином, теofilлином и эйфиллином* — содействуют улучшению сердечной деятельности (рис. 51). Действие направлено *периферически* на сосудистые стенки, ³ как это показывают опыты на изолированных, искусственно снабжаемых кровью сердцах и на полосках сосудов. Особенно теofilлин, а еще лучше эйфиллин (*Euphyllinum* — теofilлин — этилендиамин) оказываются весьма активными в этом отношении уже при терапевтических дозах. На вновь оживленных и искусственно питаемых сердцах людей кофеин даже в самых малых дозах вызывает также, кроме усиления сердцебиений, увеличение протекания через венечные сосуды и расширение переживающего кольца венечных артерий. ⁴ На сердце млекопитающего *in situ*, т. е. при сохранении центральной иннервации, равным образом удалось доказать значительное увеличение количества крови, вытекающей из коронарных вен ⁵ под влиянием кофеина, теобромина, теofilлина и особенно эйфиллина. ⁶ Этим объясняется *благоприятное действие препаратов теобромина и теofilлина*, не обладающих сколько-нибудь значительным центральным сосудосуживающим действием, как профилактических средств *против стенокардических приступов*. Во время самых приступов теобромин неприменим, потому что всасывается слишком медленно для того, чтобы быть в состоянии устранить спазм сосудов. *Профилактическое же применение Theobrominum natrio-salicylicum* препятствует наступлению приступов или же ослабляет их, как это показали многочисленные наблюдения. ⁷ Однако *Theobrominum natrio-salicylicum* (диуретин — *Diuretin*), а также *Theophyllum natrio-aceticum* вследствие высокой щелочности могут применяться только *per os*, а *Coffeinum natrio-salicylicum* или *Coffeinum natrio-benzoicum* может быть введен в 20% растворе также и подкожно или *внутривенно* (в количестве 0,05—0,1 г). ⁸ Для внутривенного введения (также и во время

¹ Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1887, Bd. 24, S. 221, u. 1890, Bd. 27, S. 50; ср. Barhour a. Kleiner, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1915, vol. 17, p. 541.

² Ср. Heathcote, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1920, vol. 16, p. 327.

³ Литературу см. у Rigler u. Rothberger in Bethe's Handb., Bd. VII/2, S. 1011.

⁴ W. B. Kountz, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1932, vol. 45, p. 65.

⁵ E. Meyer, Arch. f. Physiol., 1912, S. 223; Sakai u. Sapayoski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 78, S. 331; Askanazy, D. Zbl. f. kl. Med., 1895, u. D. Arch. f. kl. Med., 1895; ср. R. Breuer, Münch. med. Woch., 1902, Nr. 39—41.

⁶ H. Guggenheimer, D. med. Woch., 1923, Nr. 31, u. 1928, S. 1584; VIII. Fortbildungslehrgang Nauheim, 1931, S. 116, Leipzig, у Thieme: F. M. Smith, G. H. Miller a. C. C. Graber, Journ. of clin. Invest., 1925, vol. 2, p. 157.

⁷ Askanazy, D. Zbl. f. kl. Med., 1895, u. D. Arch. f. kl. Med., 1895.

⁸ E. Meyer, Hndb. d. prakt. Ther.: R. v. d. Velden u. P. Wolff, Bd. 2/11, S. 702, Barth, Leipzig.

приступа) особенно пригоден эйфиллин, имеющийся в продаже в ампулах по 2 см³ (= 0,48 г эйфиллина). Он должен быть разбавлен (перед введением *), во избежание случающегося иногда неприятного раздражения венозной стенки, лучше всего гипертоническим 20% раствором виноградного сахара, который уже сам по себе понижает склонность сосудов к спазму.¹ При этом следует медленно ввести в вену 10—20 см³ раствора глюкозы в смеси с одной ампулой эйфиллина. Часто достаточно уже 1/2—1/3 содержимого ампулы, разведенного в указанном растворе виноградного сахара.

Анализ только что рассмотренного прямого действия кофеина на сердце показывает, что это действие при патологических состояниях сердца может иметь большое значение для повышения работы сердца, в особенности благодаря замедлению и лучшему использованию работы сердца, увеличению абсолютной силы сердца и улучшению его кровоснабжения. Явно ослабленное сердце может (под влиянием кофеина *) полнее удовлетворять повышенным требованиям, которые предъявляет его систолической энергии подъем кровяного давления. Кроме этого, может иметь значение и *непрямое действие кофеина на сердце*,² которое состоит главным образом в том, что вследствие сужения сосудов *внутренностей к правому сердцу притекает больше крови*. Благодаря этому, в противоположность соотношениям, наблюдаемым при редуцированном кровообращении, без сосудистой иннервации — *вторично* наступает улучшение работы сердца, чему еще благоприятствует периферически вызываемое расширение венечных сосудов сердца.

После *токсических доз*,³ а кратковременно — и при внутривенном введении малых доз, деятельность сердца становится слабее, очень частой и аритмичной, и, наконец, может даже наступить мерцание сердца и остановка его в диастоле.

Острое отравляющее действие кофеина наблюдалось как в опытах на себе, так и при употреблении содержащими кофеин напитками. Уже после 0,5—0,6 г могут наступить состояния возбуждения, сходные с опьянением, бессонница, головокружение и мышечная дрожь, далее склонность к рвоте и поносы, а также частые позывы к мочеиспусканию. После больших доз, около 1 г, к этим явлениям присоединяются сердцебиение, значительное учащение пульса и неправильность сердечной деятельности, чувство страха и симптомы *anginae pectoris*.⁴ У менее чувствительных лиц однократный прием даже

¹ Н. Handovsky u. E. Meyer, Kl. Woch., 1924, S. 1352; Büdingen, D. Arch. f. kl. Med., Bd. 114, S. 543; E. Meyer, Kl. Woch., 1923, S. 82, u. 1924, S. 1352; Н. Handovsky, Zeitschr. f. kl. Med., 1925, Bd. 102, S. 343.

² Santesson, см. выше.

³ Люди выносят дозы выше 1 г и даже еще большие часто без вреда; животные — приблизительно 0,15 г на 1 кг, причем собаки и кошки чувствительнее, чем кролики и морские свинки: Salant a. Rieger, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1910, vol. 2, p. 400, и 1912, vol. 3, p. 455. О продолжительном введении кофеина четырем поколениям белых крыс (0,1 на 1 кг веса) без причинения им заметного вреда см. Eichler u. Mügge, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 168.

⁴ Cp. Binz, Zbl. f. kl. Med., 1900, Bd. 21, Nr. 47.

1.5 г переносится, не вызывая опасных симптомов.¹ Интересно, что при этом наблюдается еще повышение температуры тела, которое уже после средних доз может составить около $0,5^{\circ}$, а после токсических превышает 1° .

Только небольшая часть введенного кофеина выводится с мочой в неизменном виде,² часть появляется в ней после постепенного отщепления метильных групп в виде монометилксантина и ксантина,³ но преобладающее количество его полностью разрушается в организме. Метильные группы отщепляются также и от диметилксантинов. Наиболее тонкие, отчасти экспериментально-биологические методы показывают,⁴ что выведение кофеина, поступившего в организм, при питье чая или кофе, достигает максимума приблизительно через 3—4 часа, но что еще и через 10—11 часов в моче можно обнаружить кофеин. Усиленное введение жидкости вызывает через 6—7 часов после питья содержащих кофеин напитков еще большее повышение его выведения. При теобромине оно достигает максимума через 2—3 часа, а через 7 часов уже заканчивается; выведение теобромину происходит более или менее независимо от диуреза.⁵ При хроническом введении кофеина сгорание его в тканях не увеличивается.⁶ Оно может вызвать у человека усиленное выделение мочевой кислоты⁷ даже при беспуриновой пище, хотя сам кофеин не переходит в мочевую кислоту.

Действие кофеина на сосуды. Прямое действие метилксантинов на сердце, как уже было упомянуто, сильно поддерживается косвенным влиянием на сосуды. В прежнее время считали терапевтически наиболее ценной стороной сердечного действия кофеина именно это непосредственное влияние путем обусловленного воздействия на центры повышения кровяного давления. Но позднейшие исследования показали, что повышению кровяного давления при усилении работы сердца от кофеина и родственных ему веществ не следует придавать существенного значения. В своей большей части оно само вызвано прямым действием кофеина на сердце и повышенным вначале минутным объемом,⁸ причем в этой первой стадии действия, несомненно, участвует и *центральное сужение сосудов области n. splanchnici*.⁹ Однако это слабо

¹ Cp. Harnack, D. med. Woch., 1908, Nr. 45; cp. Barbour a. Wing, Journ. of Pharm., 1913, vol. 5.

² Rost, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1895, Bd. 36, S. 56.

³ Bondzynski u. Gottlieb, Ber. d. deutsch. chem. Ges., 1895, Jg. 28; Albanese, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1895, Bd. 35, S. 449; Krüger u. Schmidt, Ber. d. d. Ges., 1889, Bd. 32, u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1901, Bd. 45, S. 259.

⁴ E. Friedberg, Bioch. Zeitschr., 1921, Bd. 118, S. 164; по Salant a. Rieger (Journ. of Pharm. a. exp. Ther. 1912, vol. 3, p. 469) следы кофеина обнаруживаются в моче еще спустя 2—3 дня.

⁵ Okushima, Bioch. Zeitschr., Bd. 129, S. 563; J. Günzburg, ibid., Bd. 129, S. 549; L. Farmer-Loeb, ibid., Bd. 129, S. 570.

⁶ J. Bock u. R. Larsen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 181, S. 15; cp. E. Friedberg, см. выше.

⁷ S. R. Benedict, Journ. Lab. Clin. Med., 1916, vol. 2, p. 1.

⁸ Cp. R. u. C. Tigerstedt, Scand. Arch. f. Physiol., 1907, Bd. 19, S. 1; 1909, Bd. 22, S. 173, и A. Janisch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 139, S. 263; указана литература.

⁹ Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1900, Bd. 43, S. 367. О влиянии на кровяное давление лягушки см. Golowinski, Pflüg. Arch., 1915, Bd. 160, S. 283. Возбуждение сосудодвигательного центра для области n. splanchnici доказано Fröhlich u. Morita, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 78, S. 277, а для кожно-мышечной области A. Schmidt'ом, ibid., 1919, Bd. 85, S. 277.

выраженное центральное сосудосуживающее действие компенсируется гораздо более сильным *периферическим расширением* обширных сосудистых областей, так что сколько-нибудь значительное и более длительное *повышение кровяного давления, вообще, не имеет места*. Кроме того, оно почти полностью отсутствует при применении диметилксантинов: теобромина, теофиллина и эфиллина.

Ввиду этого кофеин у нормального животного в состоянии наркоза (собака, кошка, кролик), в противоположность действию кардиазола (Cardiazol), корамина (Coramin) и гексетона (Hexeton), не повышает кровяного давления в терапевтических дозах или же вызывает только слабое повышение, независимо от того, производится ли введение *per os*, подкожно или внутривенно. Даже в тех случаях, когда вводят 1% раствор кофеина в область дна IV желудочка или в а. vertebralis по направлению к голове, не обнаруживается заметного возбуждения сосудодвигательного центра в виде повышения кровяного давления.¹ Только если сосудодвигательный центр освобожден от влияния большого мозга децеребрацией или же угнетен, он реагирует на кофеин умеренным повышением кровяного давления.

Экспериментально установлено, что у отравленных алкоголем собак под влиянием кофеина увеличивается возбудимость вазомоторных центров, и кровяное давление уже при средних дозах возвращается снова к нормальному уровню.² Возобновление рефлекторной возбудимости кофеином можно также наблюдать на кроликах в хлоралгидратном наркозе. В конечных стадиях вазомоторного паралича можно было у кроликов подкожным введением *Coffeini patrio-salycilici* снова поднять упавшее кровяное давление.³ Рефлекторная возбудимость сосудодвигательного центра при этом возвращалась к норме или же улучшалась, и это благоприятное влияние держалось продолжительное время — до полутора часов. Равным образом у животных, у которых сосудодвигательный центр был угнетен уретановым наркозом и кровяное давление умеренно понижено, можно было доказать возбуждающее действие кофеина и стрихнина на сосудодвигательные центры. Между прочим, предварительная дача животному кураре повышает возбудимость сосудодвигательного центра к кофеину и стрихнину.⁴

Отсутствие влияния кофеина на кровяное давление имеет, следовательно, одной из причин относительно слабое возбуждение им сосудистых нервных центров. Следующая и, как уже указывалось, важнейшая причина состоит в сильном периферическом расширении сосудов, компенсирующем незначительное начальное центральное сужение их. Оно зависит не от действия на нервные окончания, но преимущественно от *прямого влияния на мускулатуру сосудистой стенки*⁵ и может быть доказано онкометрией органов. Это расширяющее действие касается, кроме уже упоминавшихся коронарных

¹ W. Stross, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 131, S. 18; ср. K. Junkmann u. W. Stross, *ibid.*, 1928, Bd. 131, S. 1; L. W. van Esveld, *ibid.*, 1930, Bd. 149, S. 348.

² Ср. Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1878, Bd. 9, S. 31.

³ Pässler, D. Arch. f. kl. Med., 1899, Bd. 64, S. 715.

⁴ K. Junkmann u. W. Stross, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 131, S. 14.

⁵ По опытам Sollmann a. Pilcher, Journ. of Pharm. a. exp. Ther.; 1911, vol. 3, p. 1; там же указана и более старая литература по млекопитающим; Amsler u. Pick (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1919, Bd. 25, S. 61): на лягушке сосуды области п. splanchnici также расширяются от кофеина, действующего периферически, но вначале последствия этого периферического действия выравниваются центральным возбуждением вазомоторов.

сосудов, ¹ прежде всего, сосудов почек ² и мозга, ■ но также и других сосудистых областей, причем даже сосуды области п. splanchnici, ⁴ включая печень ⁵ и кожно-мышечные, могут принять участие в этом расширении. ⁶ Падение кровяного давления, которого следовало бы ожидать вследствие почти общего расширения сосудов, выравнивается в этой второй терапевтической стадии благодаря умеренно ускоренной работе сердца и увеличенному в зависимости от этого минутному объему, к чему еще присоединяется, хотя и не очень значительное, обусловленное центральным действием повышение тонуса некоторых сосудистых областей. В борьбе между центральным влиянием кофеина, стремящегося сузить сосуды, и его прямым расширяющим действием на сосудистую стенку может, естественно, взять перевес в одной сосудистой области центральное, в другой — периферическое воздействие. Пока почка сохраняет свои нервные связи и поэтому находится по отношению своей сосудодвигательной функции в зависимости от центров, ее сосуды ■ общем суживаются от кофеина, причем степень сужения зависит от индивидуально колеблющейся чувствительности к яду сосудодвигательного центра. На лишенную нервов почку кофеин всегда оказывает сосудорасширяющее действие. При теобромине, который обладает менее сильным центральным влиянием, всегда берет перевес расширяющее действие его на почечные сосуды (см. об этом подробнее в разделе о диурезе).

При средних дозах кофеина, равно как при быстром внутривенном введении его или теобромина, артериальное давление, как правило, временно падает; это начальное понижение кровяного давления, повидимому, вызывается периферическим сужением сосудов легких, наблюдающимся и на изолированно питаемом легком, ⁷ вследствие чего приток крови к (левому *) сердцу затрудняется, что и вызывает крутое кратковременное падение кровяного давления. Это преходящее начальное сужение легочных сосудов сменяется, однако, очень скоро расширением их. Совершенно аналогично реагируют на пропускание кофеина и сосуды уха кролика.

¹ R. Heathcote, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1920, vol. 16, p. 327, там же указана литература.

² O. Loewi, Sitzungsber. Marburg, Juli 1904; Fletcher, Henderson u. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 53, S. 15.

³ Roy a. Sherrington, Journ. of Physiol., 1890, vol. 11, S. 85; W. Wiechowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1902, Bd. 48, p. 376; ср. Hirschfelder, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1914/15, vol. 6, p. 597 (расширение сосудов pia mater); H. Guggenheimer, Zeitschr. f. Kreislauff., 1933, Bd. 25, S. 98 (улучшение кровоснабжения дыхательного центра от эйфилина как причина прекращения чейн-стоксовского дыхания).

⁴ Sollmann u. Pilcher, см. выше; Amsler u. Pick, см. выше.

⁵ W. J. Berezin, Journ. Amer. Med. Assoc., 1914, vol. 63, p. 1909.

⁶ H. E. Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 156; R. Kohn ibid., 1932, Bd. 167.

⁷ Stross, см. выше; Baehr u. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1913, Bd. 74, S. 41; W. I. Berezin, Pflüg. Arch., 1914, Bd. 158, S. 219; далее Lohr, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1921, Bd. 39.

Более высокие дозы кофеина (свыше 0,04—0,14 на 1 кг веса животного), в особенности при внутривенном введении, вызывают длительное падение кровяного давления, что обусловлено не только расширением сосудов, но еще и угнетением сердца. Оно выражается сначала в аритмии (сперва трепетание и мерцание предсердия, потом желудочков), уменьшении пульсового и минутного объема, а затем в расширении сердца вследствие страдания сердечной мышцы. В этой токсической стадии уже нельзя вызвать повышения кровяного давления ни адреналином, ни другими симпатическими раздражениями, ни строфантинном.¹ Этот паралич сосудов областей п. *splanchnici* и мышц, наблюдаемый у собаки от кофеина, может даже привести к тому, что вызванная этим параличом повышенная проницаемость капилляров обуславливает переход воды из крови в ткани и таким образом тормозит кофеиновый диурез.²

Из сказанного ясно, что кофеин и близкие к нему вещества вряд ли могут побороть *слабость кровообращения, вызываемую периферическим параличом сосудов*. Применение метилксантинов как *сосудистых analeptica* рационально поэтому только в тех случаях, когда *расстройство кровообращения является результатом угнетения сосудодвигательного центра и центра дыхания или когда требуется возбуждение функций большого мозга*. Действие кофе, снимающего состояние утомления после приема пищи, может быть связано с влиянием кофеина, противодействующего переполнению кишечных сосудов после обильной еды. Оно может быть использовано для того, чтобы бороться с анемией мозга, связанной с гиперемией кишечника. Лучшее кровоснабжение кожи после введения кофеина обнаруживается в субъективном ощущении теплоты при употреблении напитков, содержащих кофеин.

Препараты кофеина. В качестве *средства, оказывающего влияние на кровообращение*, применяют вместо чистого кофеина его двойные соли: *Coffeinum patrio-benzoicum* и *Coffeinum patrio-salicylicum*. Они хорошо растворимы в воде и назначаются приблизительно в удвоенной дозе по сравнению с чистым кофеином — 0,2—0,5 г (по ФVII высшие приемы обоих препаратов однократные по 1,0 и суточные 3,0*), в случае надобности — подкожно. При состоянии коллапса, отравлениях наркотиками, угрожающей слабости сердца и т. п. употребляют *крепкий черный кофе*.³ Для вкусовых свойств содержащих кофеин напитков имеют значение кроме кофеина, главного носителя действия, также и другие вещества. В кофе к ним относятся ароматические пахучие вещества, образующиеся при поджаривании его из легумина, сахара и гемицеллюлоз, в чае — эфирные масла листьев. Этим примесям содержащие кофеин напитки обязаны своим специфическим

¹ Н. Е. В о с к, см. выше.

² G. W. Wallace a. E. I. Pellini, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 29; ср. также W. Wiechowski, Med. Kl., 1927, Nr. 48, и Wien. kl. Woch., 1928, Nr. 14.

³ В комплексных соединениях кофеина резкое возбуждающее действие его ослаблено: ср. J. Schüller, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 105, S. 224 u. 229; Verh. d. D. pharm. Ges., 1921; M. Grobmann, Wien. kl. Woch., 1925.

...и вкусом.
...первично и
...безопасности
...кофе без кофе
...остается не бо
...возбужда
...здравую систему.
Из всей картины
...на функции бо
...мышцы.
Из фармакологии
...особо отметить
...боках какао и пр
...лином то преимущ
...возбуждающее и це
...как периферическо
...является на веноз
...добром не наст
...увеличения на
...диоксипуринов) поч
...ется в виде д
...Dietetum, обычн
...ной — 4—8 г,^{2*}
...стройствах, вы
...ко при angina
...артериосклероти
...лей, а действует
...ние ряда дней п
...возможность к д
...стройством же
...кспрепятствовать
...на назначаются
...вление, салицил
...1,5 и под-кальци
...диксидного калия
...уретина, когда
...ам теацилон (с
...таблетках по 0
...ется под назва
...ином давлении
...онизует (при г
...и кровяное д
...Theob
...шош, применя
...Ср. Binz,
...Path. u. Pharm.
...Согласно ф
...— 1,0, высти

запахом и вкусом, но они обладают и некоторым действием на центральную нервную систему, вызывая учащение дыхания, двигательное беспокойство и заметное психическое возбуждение.¹ В так называемом кофе без кофеина, из которого кофеин извлечен настолько, что его остается не больше 0,08%, вкусовые свойства сохранены, но отсутствует возбуждающее (кофеиновое*) действие на центральную нервную систему.

Из всей картины действия кофеина надо коснуться еще влияния его на функции большого мозга и дыхание, а также действия на диурез и мышцы.

Из фармакологически близких к кофеину диметилксантинов следует особо отметить теобромин, который вместе с кофеином встречается в бобах какао и при лечении сердечных заболеваний имеет перед кофеином то преимущество, что у него почти отсутствуют центральное возбуждающее и центральное сосудосуживающее действие, в то время как периферическое сосудорасширяющее влияние особенно ясно проявляется на венозных сосудах. По этой причине при применении теобромин не наступает периферического повышения сопротивления и увеличения нагрузки на сердце. Теобромин (3,7-диметил-2,6-диоксипурин) почти нерастворим в воде, а потому обычно применяется в виде двойной соли, *Theobrominum natrio-salicylicum—Diuretinum*, обычно per os, в однократной дозе 0,25—1 г и суточной — 4—8 г,^{2*} в порошках и таблетках. Он оправдывает себя при расстройствах, вызываемых склонностью сосудов к спазмам, особенно при *angina pectoris*, *aortalgia*. При страданиях гипертоников и артериосклеротиков диуретин не может быстро прекратить приступ боли, а действует в этом направлении только после длящегося в течение ряда дней профилактического применения. Иногда очень малая выносливость к диуретину, обнаруживающаяся головными болями, расстройством желудочного пищеварения, рвотой, поносом, может воспрепятствовать терапевтическому применению его. Вместо диуретина назначаются еще в качестве средств, понижающих кровяное давление, салициловокислый теобромин-кальций (*Calcium-Diuretin*) по 0,5 и иод-кальций-диуретин в таблетках, содержащих каждая 0,1 иодистого калия и 0,5 диуретин-кальция. Указывают, что для замены диуретина, когда он не оказывает влияния, иногда оказывается полезным теацилон (*Theacylon* = *Theobrominum natrio-acetylsalicylicum*), в таблетках по 0,5. Смесь диуретина (0,3) и люминала (0,03) применяется под названием теоминала при *angina pectoris*, высоком кровяном давлении и спазме сосудов; она действует успокаивающе и понижает (при приеме 2—5 таблеток в день) склонность к судорогам и кровяное давление. К этой же группе веществ относится агурин (*Agurin* = *Theobrominum natrio-aceticum*) — легко растворимый порошок, применяемый главным образом как мочегонное при сердечных

¹ Ср. Binz, Zbl. f. kl. Med., 1900; Bd. 21, Nr. 47; Geiser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 53, S. 112.

^{2*} Согласно фармакопее СССР (ФVII), высший однократный прием диуретина — 1,0; высший суточный — 6,0. *

отеках, в таблетках по 0,5. Суточная доза — 2—3 г. Его побочными действиями могут быть функциональные расстройства желудка и почек.

Второй, часто применяемый диметилксантин — *теофиллин* (1,3-диметил-2,6-диоксипурин) найден А. K o s s e l'ем в 1888 г. в чайных листьях. В виде чистого основания плохо растворим в воде, лучше — в виде двойных солей. Синтетически приготовленный, имеется в продаже под названием *теоцина* (Theocin). В отличие от теобромина, теофиллин вызывает возбуждение центральной судорожной зоны (в головном мозгу) и в больших дозах может вызвать эпилептиформные судороги.¹ Его назначают по 0,1—0,25 г порошках или таблетках несколько раз в сутки,^{2*} и в виду побочного действия на пищеварительный тракт — после еды; нельзя превышать, вследствие возможности вызывания эпилептиформных судорог, максимальную дозу в 0,5 pro dosi и 1,5 pro die. Так же действуют *Theophyllin-natrium* и *Theophyllinum natrio-salicylicum* — доза 0,4—0,5 г порошках, а *Theophyllinum natrio-aceticum* — в таблетках по 0,15 2—6 раз в сутки. Из этих препаратов наиболее действительным является, благодаря сильному расширяющему действию на сосуды сердца, *эйфиллин* или *Theophyllin-Aethylendiamin*, легко растворимый в воде, назначаемый per os по 0,1 г в виде таблеток 2—3 раза в сутки. Внутримышечно вводят 0,48 в двух кубических сантиметрах; также внутривенно — в растворе глюкозы, пользуясь ампулами по 0,24 в 10 см³ 20% раствора глюкозы; в суппозиториях по 0,36. Все препараты теофиллина, вследствие ясно выраженного у них сосудорасширяющего действия, в особенности на венечные сосуды, можно применять с успехом при angina pectoris и при гипертониях. Они очень ценны также, подобно препаратам теобромина, и в качестве хорошего мочегонного средства при водянке сердечного происхождения. Наконец, следует еще особенно отметить терапевтически очень ценное возбуждение внутривенным введением *эйфиллина*³ дыхательного центра при его сильно пониженной возбудимости (чейн-стоксовское дыхание).

Терапевтически очень важно *одновременное применение кофеина* и родственных ему веществ вместе с *гликозидами наперстянки*, в особенности при хронических заболеваниях сердечной мышцы, а также в некоторых случаях anginae pectoris со слабостью сердечной мышцы и при острых инфекционных заболеваниях, например при лобулярной пневмонии. Раскрытие венечных сосудов, которое поддерживает влияние кофеина на мышцу сердца, очень выгодно сочетается с дигитализированием для повышения этого влияния. Однако при этом всегда надо иметь в виду, что *действие метилксантинов на работоспособность сердца гораздо кратковременнее, чем гликозидов наперстянки*,

¹ Schlesinger, Münch. med. Woch., 1905, Nr. 23.

^{2*} По фармакопее США — по 0,25 три раза в сутки, причем через два-три дня следует заменить его теобромином (Solimann). *

³ Н. Guggenheimer, Ther. Halbmonatsschr., 1921, S. 566, и D. med. Woch., 1923, S. 1007; A. Vogl, Wien. kl. Woch., 1927, S. 105; ibid., R. Singer, S. 972.

и что поэтому основное влияние таких комбинаций, состоящее в улучшении работы сердца, зависит от действия наперстянки, которое может быть усилено, но не заменено кофеином. Наперстянку можно давать в виде порошка листьев по 0,1 взрослому, 0,03 ребенку, как разовую суточную дозу, с 0,1 *Coffeinum patrio-benzoicum* (для детей $\frac{1}{10}$ дозы взрослого в первые годы жизни, $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ в школьном и дошкольном возрасте) 3—4 раза в день per os.¹ Для устранения побочного влияния на желудок двойную соль можно применять в виде подкожного и даже внутривенного введения² (медленно! 1—2 см³ 10—20% раствора *Coffeini patrio-benzoici* или *patrio-salicylici*).

Можно также это лечение заменить питьем крепкого кофе (одна чашка из 15,0 кофейных бобов содержит 0,1 кофеина) или чая. Правда, эти средства препятствуют сну и поэтому не должны назначаться на ночь. Вместо кофеина можно пользоваться, в комбинации с гликозидами наперстянки, теобромином, теофиллином и эйфиллином. Как уже раньше указывалось, эйфиллин сильнее всех расширяет венечные сосуды и поэтому с успехом применяется вместе со строфантином, так как последний, в особенности при артериосклерозе или, вообще, при повышенной возбудимости венечных сосудов, легко вызывает их сужение. В таких случаях клинически вполне оправдало себя внутривенное введение эйфиллина ($\frac{1}{2}$ —1 ампула) с виноградным сахаром (10—20 см³ 10—20% раствора) и строфантином (0,25 мг).

Быстрое и верное действие кофеина, теобромина и теофиллина при сердечной слабости делает эти производные ксантина ценнейшими сердечными средствами, причем периферическое расширение многих судистых областей гарантирует, что кровяное давление никогда не поднимется так высоко, чтобы от этого могло возникнуть увеличение сопротивления работе ослабленного сердца: даже в агонии и при остановившемся сердце эти вещества могут помочь при их интракардиальном введении, и их следует предпочесть камфоре, как, в сущности, единственные действительно мощные сердечные возбуждающие.³ Введение метилксантинов при поражениях во время наркоза быть может также является более действительным, чем применение гликозидов наперстянки ввиду сильного возбуждающего действия первых на отравленное хлороформом или хлоралгидратом сердце.⁴

Адреналин (супраренин — *Suprareninum*). Кроме гликозидов наперстянки и производных кофеина, третьим очень действительным возбуждающим сердечную деятельность средством надо считать адре-

¹ H. Januschke, Mitt. d. Volksgesundheitsamtes, 1931, H. 4—12, Springer, Wien.

² E. Meyer, Handb. d. prakt. Ther. von v. d. Velden-Wolff, Bd. 11/2, S. 702; ср. далее о нем же, Kl. Woch., 1924, и Zeitschr. f. kl. Med., 1925, Bd. 102; Büdingen, Ernährungsstörung des Herzmuskels (Нарушение питания сердечной мышцы), Leipzig 1917; он же, Fortschr. d. Ther., 1925, Nr. 23; E. Hasenkamp, Zeitschr. f. Kreislaufforsch., 1931, 23. Jahrg., S. 132.

³ W. Wiechowski, Wien. kl. Woch., 1928, Nr. 14.

⁴ E. P. Pick u. Rigler, Kl. Woch., 1924, Nr. 16; K. Junkmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 105, S. 169; W. Simon, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 100 (отравленное кокаином сердце лягушки).

налин и родственные ему вещества. Однако он основным образом отличается от рассмотренных выше двух видов сердечных средств кратковременностью своего действия, а особенно выступающим в общей картине его действия на передний план сужением обширных сосудистых областей, которое вследствие периферически возникающего значительного препятствия току крови затрудняет работу сердца и даже может ее остановить. В способности усилить ослабленную деятельность сердца, не повышая одновременно кровяного давления и периферического сопротивления, заключается терапевтическая ценность веществ группы наперстянки и кофеина с близкими к нему веществами. Однако в тех случаях, когда причина расстройства кровообращения зависит главным образом от расслабления сосудов или когда требуется, не считаясь с влиянием на сосуды, оживить агонально сокращающееся сердце при быстро наступившем и действительно тяжелом отравлении, например, хлороформом, адреналин во много раз превосходит гораздо более медленно действующие вещества группы наперстянки и кофеина.¹

Химия адреналина и родственных ему веществ

Oliver и Schäfer и одновременно Czubulski и Symonowicz обнаружили в 1895 г., что экстракты надпочечников при внутривенном введении вызывают чрезвычайно сильное повышение кровяного давления.

Непосредственно после этого открытия Oliver'a и Schäfer'a Moor² установил, что действующее начало находится в мозговом веществе надпочечников и идентично с хромогеном, замечательные цветные реакции которого — зеленое окрашивание с хлорным железом и карминово-красное после прибавления щелочи, а также иода или хлорной воды были описаны Vulpien (Вульпиан) еще в 1856 г. Эти реакции напоминали пробы на пирокатехин, и в действительности v. Fürth мог получить из хромогена вещество, сходное по своим свойствам с пирокатехином.³

Полученный Takamine впервые в 1901 г. в кристаллическом виде адреналин, называемый также супраренином, паранефрином, эпинефрином, эпиренаном и т. д., имеет эмпирическую формулу $C_9H_{13}NO_3$ и представляет собой растворимое в воде основание, легко разлагающееся в щелочной среде. Его растворы, подобно пирокатехиновым, окрашиваются на свету сначала в красный, а потом в бурый цвет. Изучение продуктов расщепления выяснило химическую природу адреналина как деривата пирокатехина довольно простого строения. Адреналин представляет собой аминоалкоголь, диоксифенилметил-аминоэтанол. Его можно получить восстановлением метиламиноацетопирокатехина^{4*} [адреналон, стрифнон (Stryphnon)].

¹ Обзор более старой литературы по этому вопросу см. P. Trendelenburg, Handb. d. exp. Pharm., 1924, Bd. II/2, S. 1130; Die Hormone, 1929, Bd. I, S. 185, Berlin, Springer.

² Oliver a. Schäfer, Journ. of Physiol., 1895, vol. 18, p. 230.

³ v. Fürth, Zeitschr. f. physiol. Chem., 1898, Bd. 26, S. 15.

^{4*} Правильнее: пирокатехин-метиламиноацетофенона.*

В недавнее время¹ осторожным извлечением из свежих и охлажденных надпочечников было приготовлено из мозгового вещества новое вещество — новадреналин (Novadrenalinum) — в 15—50 раз более деятельное, чем адреналин. В пролина вызывает длящийся 8—10 минут подъем кровяного давления с вершиной в виде плато, но никогда не вызывает у децеребрированной или занаркотизированной эфиром кошки типичного для адреналина понижения кровяного давления от очень малых доз (0.001 мг). Химически еще мало исследованный, новадреналин является собственно подлинным гормоном надпочечников.

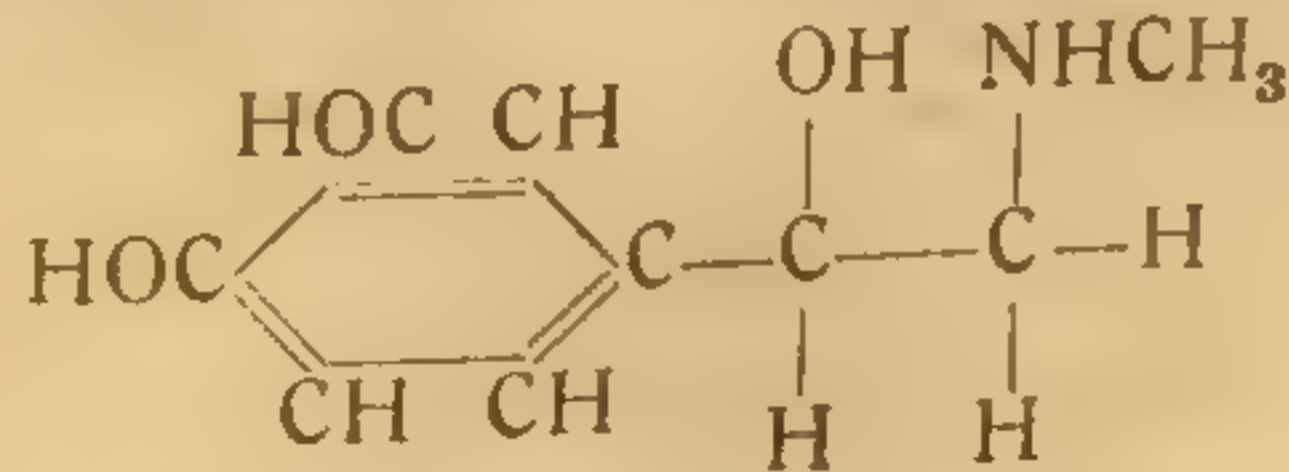
Stolz'y² и Dakin'y³ удалось синтетически приготовить адреналин и гично естественному адреналину.⁴ Синтетический препарат поступает в продажу под названием Suprageninum syntheticum.

Естественный продукт надпочечника вращает (плоскость поляризации *) влево. Синтетически приготовленный левый адреналин обладает такой же силой действия, а правовращающий действует в 12—15 раз слабее (Cushny, Abderhalden u. Müller).⁵ Как обнаружил A. Fröhlich,⁶ аппарат кровообращения приводится правовращающим адреналином ■ такое состояние, при котором даже очень большие (миллиграммовые) дозы левого адреналина не изменяют кровяного давления. В секрете ядовитых желез американской жабы (*Bufo* *agui*) Abel⁷ нашел большое количество адреналина.

Кроме производных орто-диоксибензола (пирокатехина) существуют еще препараты монооксибензола и бензола, которые находят применение благодаря адреналиноподобному действию на сердце или сосуды. В то время как производные диоксибензолов мало стойки к щелочам и поэтому не переносят кишечного переваривания [по исследованиям лаборатории проф. Савича (Михеев), камфора заметно способствует сохранению адреналина *], производные фенола и бензола действуют и при введении *per os*, что очень ценно для терапевтического применения. Ниже приводится обзор относящихся сюда производных адреналина.

I. Производные диоксибензола

1. Адреналин: Пирокатехин-метиламиноэтанол:



- ¹ I. L. Svirbely a. A. Szent-Györgyi, Nature, April 9, 1932; ср. также A. Szent-Györgyi, D. med. Woch., 1932, Nr. 22, S. 852.
² Stolz, Ber. d. chem. Ges., 1904, Bd. 37, S. 4149.
³ Dakin, Journ. of Physiol., 1905, vol. 32, Proc. Phys. Soc., p. 34.
⁴ Loewi u. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 53, S. 213.
⁵ Abderhalden u. Müller, Zeitschr. f. Physiol. Chemie, 1908, Bd. 58.
⁶ A. Fröhlich, Zbl. f. Physiol., 1909, Nr. 8.
⁷ Abel a. Macht, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1912, vol. 3, p. 319.

2. Адреналон (стрифнон): метиламиноацетопирокатехин:

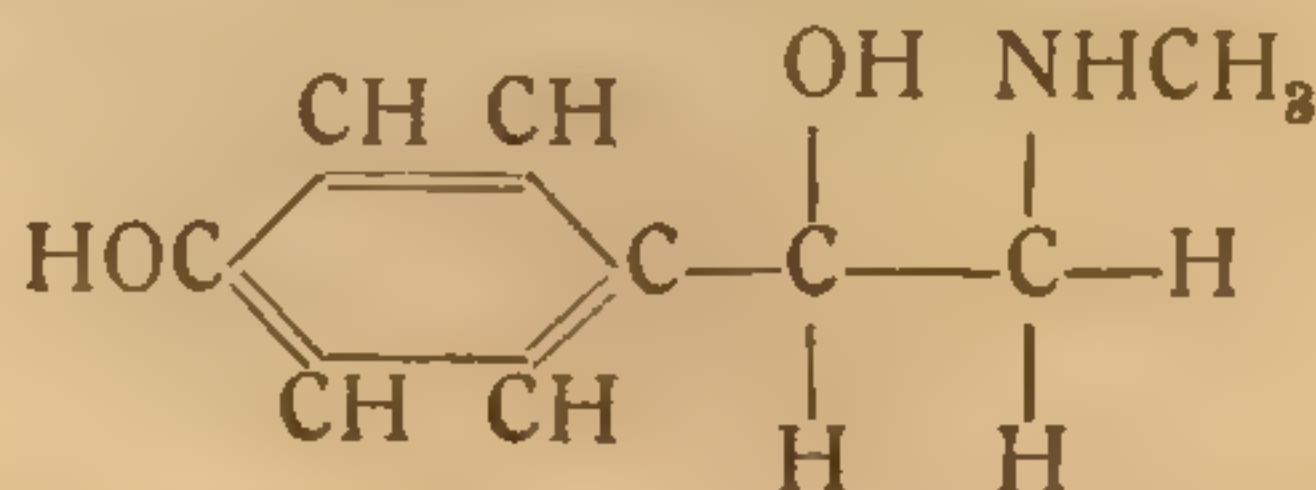


3. Артеренол (Arterenol, нор-адреналин): пирокатехин-аминоэтанол: $(\text{HO})_2 : \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$

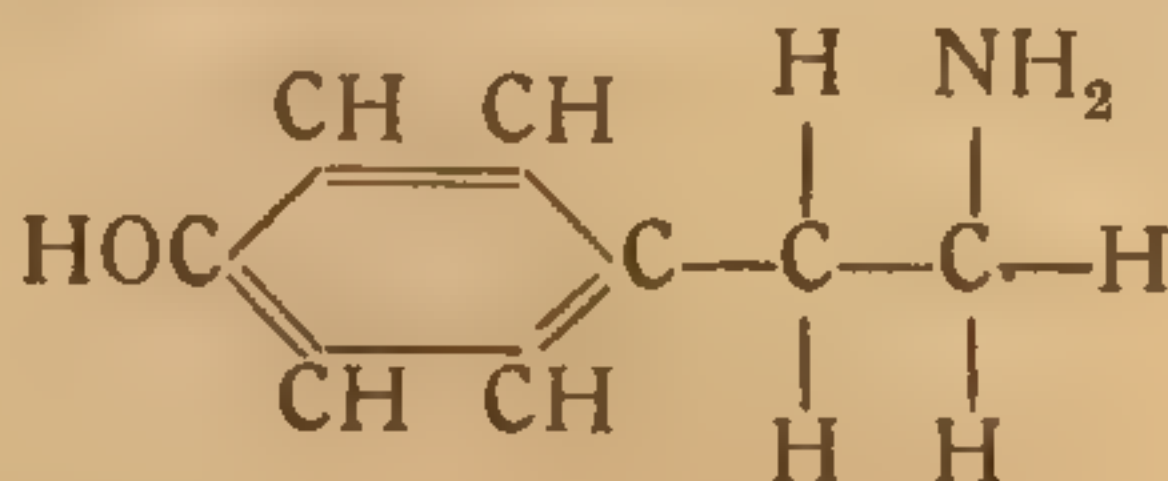
4. Эпинин (Epinin), пирокатехин + метилэтиламин: ^{1*} $(\text{HO})_2 : \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{NH} \cdot \text{CH}_3$

II. Производные фенола

1. Симпатол (Sympathol), пара-оксифенилметиламиноэтанол: $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$

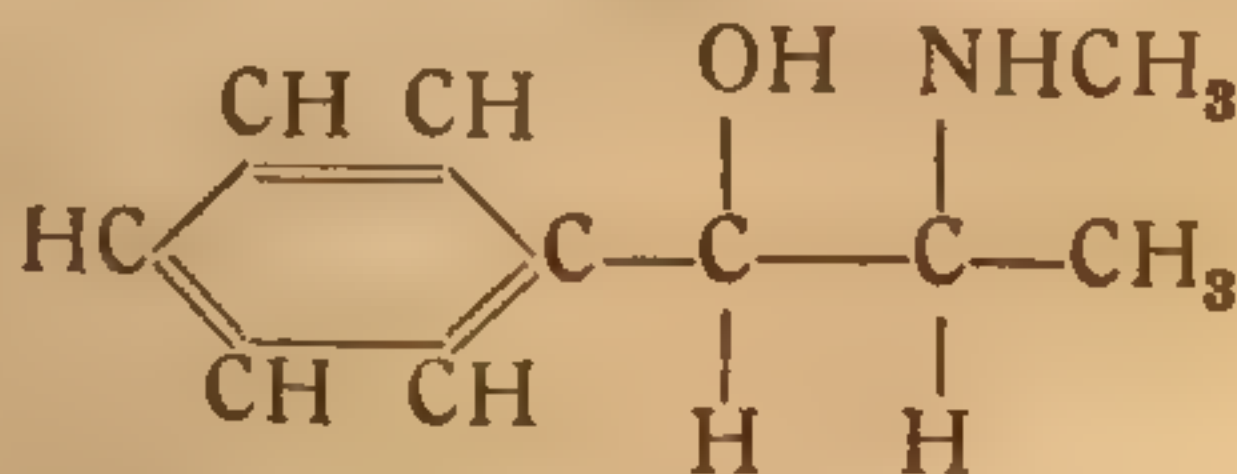


2. Тирамин (Tyramin) — параоксифенилэтиламин: ² $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ получается отщеплением CO_2 от тирозина (гидролитическим расщеплением), параоксифениламинопропионовой кислоты ($\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$)



III. Производные бензола

Эфедрин (Ephedrin) из *Ephedra vulgaris* v. *helvet.*, Ma-Huang, оптически деятелен, и эфетонин (Ephetonin), синтетически полученный, оптически деятельный (рацемический) изомер эфедрина: фенилметиламинометилэтанол: ¹ $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_3 \cdot \text{NHCH}_3$



Все приведенные здесь родственные адреналину соединения являются веществами, вызывающими реакции, подобные тем, которые зависят от возбуждения симпатических нервов. Поэтому всю группу объединяют под названием *симпатомиметической*. Однако при этом сходстве имеются количественные и качественные отличия в дей-

^{1*} Правильнее — метиламиноэтилпирокатехин; применяется солянокислая соль его. *

ствии между отдельными фенилалкильными основаниями в зависимости от их химического состава, причем ведущее значение имеют, по видимому, число и положение ОН-групп в ароматическом ядре, а также вид и положение алкильного радикала в боковой цепи. Исследования, произведенные с различными производными адреналина, с одной стороны, и эфедрина — с другой, показывают, что симпатомиметические вещества можно разбить на две группы, а именно:

1) группа адреналина, которая охватывает основания, проявляющие свое действие в органах, на которые действуют симпатические нервы (сама мышца или мионевральное вещество). Вещества эти сохраняют действие и после дегенерации нервов. На этом основании их следует назвать *миотропными* (или симпатомиметическими в узком смысле);

2) группа эфедрина, представители которой уже не действуют на мышцу с дегенерированным нервом, имея, очевидно, точку приложения в самом симпатическом нерве, и могут быть обозначены как *нейротропные* (или симпатикотропные).

Такое понимание и подразделение вытекает из данных опыта на вегетативных органах, лишенных нервов путем их дегенерации на радужке, сосудах и т. д., на которые адреналин и члены его группы действуют не только с не меньшей, а даже с увеличенной силой, эфедрин же и тирамин не оказывают действия. Однако этим не объясняется тот факт, что тормозящий симпатические нервы эрготоксин (эрготамин) снимает действие адреналина, а действие эфедрина и тирамина сохраняется; здесь имеется не объясненное до сих пор противоречие.¹

Кроме различий в точках приложения, обе группы фармакологически отличаются еще тем, что такие *миотропные* вещества, как адреналин, артеренол, диоксиэфедрин и др., обнаруживают положительное хронотропное и инотропное действие на сердце, а также и на сосуды, причем вазоконстрикторы парализуются уже относительно небольшими дозами эрготоксина, кокаином же, наоборот, сенсибилизируются. Далее, сами по себе еще не ядовитые дозы этих веществ уже вызывают повышение содержания сахара в крови. Некоторые из них, например диоксиэфедрин, оказывают уже в малых дозах такое избирательное действие на сердце, повышая его работу, что оно превосходит даже влияние на сердце адреналина, причем периферическое сужение сосудов ослабляется одновременным возбуждением сосудорасширителей.² В противоположность этому, симпатикотропные, т. е. нейротропные вещества, главным представителем которых является эфедрин, не обладают сколько-нибудь существенным прямым усиливающим действием на сердце. Эрготамин лишь слабо действует на их прессорно-сосудистое влияние, кокаин же ослабляет его или же снимает. Мобилизация гликогена печени с появлением сахара в крови наступает только после токсических доз.³

Нейротропному эфедрину свойственно вызывать еще и другое замечательное явление. Тогда как адреналин и при повторных, даже быстро следующих одно за другим внутривенных введениях каждый раз вызывает количественно неизменную реакцию со стороны кровяного давления — при быстром повторении внутривенного введения эфедрина действие на кровяное давление или ослабевает или вообще не наступает. Это держащееся довольно длительное время рефрактерное состояние сосудов, вызванное, вероятно, длительной контрактурой глад-

¹ Langley, Journ. of Physiol., 1905, Bd. 33; J. H. Burn, *ibid.*, 1932, vol. 75; указана литература.

² O. Schumann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 160, S. 127.

³ M. L. Tainter, Journ. of Pharm., 1930, Bd. 40, S. 43; Quart. Journ. of Pharm., 1930, vol. 3, p. 584; Arch. int. de Pharmacodyn., 1931, vol. 41, p. 365; *ibid.*, 1932, vol. 42, p. 128; A. Nagel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 110, S. 129.

ких мышц сосудов и наблюдаемое также и на искусственно питаемых сосудах с искусственным сердцем, по Gibbs'y, называют тахифилаксией. Оно при-
суще фенильному основанию — эфедрину, а также вазопрессину из задней доли
гипофиза, но у таких фенильных оснований, как, например оксиэфедрины, оно
отсутствует.²

Практически наиболее важными веществами этой группы являются
адреналин и его кетоформа — адреналон или стрифнон, далее симпа-
тол и эфедрин, или эфетонин. Артеренол,³ представляющий собой
адреналин, лишенный метиловой группы, проявляет и фармакологи-
чески адреналиноподобное действие, но труднее окисляется и менее
ядовит, чем адреналин, а эпинин,⁴ отличающийся от последнего
только отсутствием спиртового гидроксила в боковой цепи, обладает,
хотя и в более слабой степени, почти всеми фармакологическими свой-
ствами адреналина. Повышение им кровяного давления является более
длительным; водные растворы его солей в сосудах из стойкого стекла
могут стерилизоваться кипячением. Замечательный с фармакологи-
ческой точки зрения тирамин близок к эфедрину по своему действию
на кровообращение, а также обладает весьма близким родством с гор-
денином, — диметилтирамином ($\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$), от-
личающимся никотиноподобным, присущим третичным и четвертич-
ным основаниям, возбуждающим действием на симпатические ган-
глии и секрецию адреналина, и повышающий таким путем кровя-
ное давление.⁵

Действие на сердце

Адреналин действует прежде всего на сердце, возбуждая концевой
аппарат «ускоряющих» нервов. Это проявляется главным образом:

1) в повышении номотопного и гетеротопного возникновения возбу-
ждений (положительно хронотропное действие);

2) в усилении работы сердечной мышцы (положительно-инотроп-
ное и тонотропное действие);⁶ в то же время влияние на проведение
возбуждения⁷ и на возбудимость, особенно у неповрежденного жи-
вотного, проявляется слабо;

¹ M. L. Tainter, Arch. int. de Pharmacodyn., 1932, vol. 42, p. 186.

² O. Schaumann, см. выше.

³ J. Biberfeld, Zeitschr. f. kl. Med., 1906, Nr. 45; ср. K. Kindler
и W. Peschke, Arch. f. Pharm. u. Ber. d. pharm. Ges., 1931, S. 581; M. L.
Tainter, Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thér., 1931, vol. 41, p. 365; ibid.,
1932, vol. 42, p. 128, о сравнительном действии различных симпатикотропных дериватов; указана литература.

⁴ K. Kindler и W. Peschke, Arch. d. Pharm., 1932, S. 340.

⁵ M. L. Tainter, см. выше; там же литература; Barger и Dale,
Journ. of Physiol., 1910, vol. 41, p. 19; Dale и Laidlaw, Journ. of Physiol., 1912, vol. 45, p. 1; J. H. Burn, Quart. Journ. of Pharm., 1930, vol. 3, Nr. 2;
Journ. Physiol., 1932, vol. 75; там же приведена литература о тирамине.

⁶ R. Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1897, Bd. 38, S. 99, и
1899, vol. 43, p. 286.

⁷ Van Egmond, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 180, S. 148; S. W. Patterson,
Proc. Roy. Soc., 1914, vol. 88, p. 371; под влиянием адреналина частота и
сила ритмических автоматических сокращений увеличивается и на вырезанных

3) важным действием адреналина следует считать *расширение венечных сосудов*, которое также вызывается периферическим возбуждением *n. accelerantis*.

1. Усиление возникновения возбуждений в сердце наступает в изолированном сердце холонокровного (рыбы, черепахи, слабее — на здоровом сердце лягушки), но особенно ясно выражено на включенном в сердечно-легочное кровообращение сердце теплокровного. При этих условиях, т. е. когда сердце освобождено от влияния центральной нервной системы, действие адреналина обнаруживается значительным *повышением частоты и увеличением пульсового объема* вместе с усилением сокращений. На изолированном сердце, повидимому, вместе с повышением *tonus'a n. accelerantis*, возникновение сердечного возбуждения поддерживается и одновременным понижением *tonus'a n. vagi*.¹

Адреналин, кроме возбуждения симпатического нерва, может при некоторых условиях вызывать и повышение возбудимости окончаний *n. vagi* (*амфотропия*). Это выражается в том, что *очень малые дозы* адреналина вызывают диастолическую остановку, снимаемую атропином, если сердце находится под влиянием ядов, возбуждающих блуждающий нерв, как мускарин, ацетилхолин, питуитрин и т. д.² Насколько эта периферически повышенная возбудимость *n. vagi* усиливается рефлекторно вызванным центральным воздействием, о котором речь будет ниже, неизвестно. Сердце холонокровных,³ а равно вырезанные из таких сердец полоски⁴ очень чувствительны к адреналину (даже в разведении $1 : 10^{-7}$) только тогда, когда возникновение возбуждения в этих сердцах повреждено утомлением или такими ядами, как мускарин, ацетилхолин, хлороформ, хлоралгидрат, уретан, аконитин и цианистый калий. Между тем сердца млекопитающих, в том числе хорошо питающиеся и сокращающиеся с нормальным ритмом, под влиянием адреналина проявляют, как правило, *значительное усиление первичного возникновения возбуждения в синусном узле, но вместе с тем и во вторичных центрах предсердия и в третичных — желудочков*. Здесь адреналин может поэтому вызвать экстрасистолы, экстрасистолическую тахикардию, мерцание предсердий и желудочков, а также ускорить наступление автоматических сокращений желудочков. Учащение пульса наступает и у сердца собаки или кошки, полностью лишенного нервов, даже после самых малых доз адреналина, чем, между прочим, пользуются для фармакологического определения «присутствия» адреналина.⁵

переживающих волокнах Пуркинье; ср. N. Ishihara a. E. P. Pick, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 29, p. 355.

¹ K. Cori, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1921, Bd. 91, S. 130; B. Kisch u. Sakai, Pflüg. Arch., 1923, Bd. 198, S. 65.

² R. Kolm u. E. P. Pick, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 184, S. 70; H. Langgecker, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 106, S. 1; ср. Barlow a. Sollmann, Amer. Journ. of Physiol., 1925, vol. 72, p. 343, и Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 29, p. 233; ibid., 1928, vol. 32, p. 93.

³ R. Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1897, Bd. 38, S. 99; H. Langgecker, ibid., 1925, Bd. 106, S. 1; K. Junkmann, ibid., 1925, Bd. 108, S. 150; E. Gross, ibid., 1925, Bd. 111, S. 70; T. Sollmann a. O. W. Barlow, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 29, p. 233; ibid., 1928, vol. 32, p. 93; H. Schlossmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 121, S. 160.

⁴ H. Freund u. W. König, ibid., 1927, Bd. 125, S. 192.

⁵ S. Loewe, Zeitschr. f. exp. Med., 1918, Bd. 6, S. 289; C. Amsler u. E. P. Pick, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 184, S. 62; E. Abderhalden u. E. Gellhorn, ibid., 1920, Bd. 183, S. 303, u. 1922, Bd. 196, S. 608.

⁶ W. B. Cannon с сотр., Amer. Journ. of Physiol., 1926, vol. 77, p. 326.

На неповрежденном животном с ненарушенным кровообращением под влиянием адреналина наступает усиление *нотопного* и *гетеротопного* возбуждений, как и в изолированном сердце. Частота сокращений иногда повышается в полтора-три раза ¹ и продолжается даже дольше, чем повышение кровяного давления, причем могут наступить такие же расстройства в последовательности пульсовых ударов, как у изолированного органа. Вызываемое на неповрежденном млекопитающем вследствие сужения брюшных сосудов *повышение кровяного давления вторично* влияет на вызванные адреналином изменения ритма, потому что оно рефлекторно, ² через регуляторы кровяного давления, вызывает центральное *возбуждение n. vagi при одновременном центральном торможении n. sympathici* ³. В результате происходит замедление частоты сердцебиений на высоте подъема кровяного давления: только позднее берет верх возбуждение двигательного аппарата сердца, и оно начинает сокращаться учащенно. Но иногда, например при *слабом хлороформном наркозе*, это рефлекторно вызванное центральное возбуждение *n. vagi* может быть причиной появления экстрасистол и даже внезапного смертельного мерцания желудочков. ⁴ Равным образом, вследствие центрального возбуждения блуждающего нерва адреналином, наблюдались случаи ухудшения проведения возбуждений, наступления сердечного блока ⁵ и уменьшения протекания через венечные сосуды, — явления, *которые делают недопустимым применение адреналина у людей с коронарным склерозом*. Эти рефлекторные расстройства важного происхождения могут, конечно, развиться только при неповрежденных блуждающих нервах, исчезая после ваготомии или атропинизации. В этих случаях адреналин действует только как раздражитель *n. accelerantis*, облегчая проведение возбуждения, и может прекратить не только частичный, но и полный блок, вызванный торможением проведения. ⁶

¹ G. Oliver a. E. A. Schäfer, Journ. of Physiol., 1895, vol. 18, p. 230; O. Gerhardt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1900, Bd. 44, S. 161; K. Muho, Mitt. med. Fak., Tokyo 1915, Bd. 15, S. 365.

² C. Heymans et L. Remouchamps, Mémoires cour. et autres mémoires de l'Ac. Roy. de Med. de Belgique, 1927, vol. 23; C. Heymans, Arch. int. de Pharmacodyn., 1930, vol. 39, p. 334; C. Heymans et Ladon, ibid., 1925, vol. 30, p. 415, и в Erg. d. Physiol., 1929, Bd. 28, S. 244. По G. Stella (Proc. Phys. Soc., 1932, Journ. of Physiol., vol. 76, адреналин повышает рефлекторную возбудимость центра *n. vagi*.

³ B. Kisch u. S. Sakai, Pflüg. Arch., 1923, Bd. 198, S. 65.

⁴ A. G. Lévy, Journ. of Physiol., 1911, vol. 42, Proc. 3; Brit. med. Journ., 1914, vol. II, p. 502; Lévy a. Th. Lewis, Heart, 1911/12, vol. 3, p. 99; Nobel u. Rothberger, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1914, Bd. 3, S. 151; E. Nobel, ibid., 1919, Bd. 9, S. 400; cp. Tiemann, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1928, Bd. 62, S. 1 и 17; Bardier et Stillmunkes, Comptes rendus Soc. biol., 1926, vol. 94, p. 1063 и 1926, vol. 95, p. 268; см. также Bardier et Soula, ibid., 1928, vol. 98, p. 191 и 1908.

⁵ R. H. Kahn, Pflüg. Arch., 1909, Bd. 129, S. 379; Rothberger u. Winterberg, ibid., 1910, Bd. 132, S. 233, u. 1911, Bd. 142, S. 461.

⁶ C. J. Rothberger, Erg. d. Physiol., 1931, Bd. 32, S. 749; cp. C. J. Wiggers, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1927, vol. 30, p. 233.

Ввиду этого применение адреналина при хлороформном наркозе, в особенности при невыключенном блуждающем нерве, опасно. Эфедрин не обладает этим свойственным адреналину неблагоприятным действием.¹ Так как смерть сердца от адреналина при наркозе обусловлена мерцанием желудочков, этому может противодействовать хинин.² Центральное происхождение наступающего при хлороформном наркозе возникновения экстрасистол и мерцания желудочков можно доказать тем, что они у децеребрированных кошек или пропадают или вообще не наступают.³ Наоборот, предварительная подготовка сердца хлористым барием, строфантином⁴ или тироксином,⁵ способствующими возникновению автоматических возбуждений, усиливает склонность сердца к мерцанию от адреналина. Поэтому опасно одновременное или комбинированное применение адреналина вместе с этими веществами.

В противоположность этому прямое усиление возникновения возбуждений адреналином оказывает превосходную, нередко спасающую жизнь помощь в тех случаях, когда сердце доведено парализующими ядами, например хлоралгидратом, хлороформом, солями калия, до остановки или до такого ослабления своих сокращений, что манометр, вставленный в а. сагитис, отмечает только крайне редкие сокращения или же вообще не показывает никаких колебаний. В этих случаях адреналин превосходит кофеин в качестве *analepticum* для вполне занаркотизированного и парализованного сердца. Если в таком случае введенный в вену адреналин вообще еще доходит до сердца, то появляются снова значительные размахи пульса и сердце бьется чаще и сильнее, чем раньше⁶ (рис. 52). Так как адреналин при возобновляющейся работе сердца, распределяясь в токе крови, может подействовать на сосуды, кровяное давление снова повышается, даже если оно перед этим падает до нулевой абсциссы.

Это оживляющее действие адреналина, правда — кратковременно, так как он не стоек по отношению к крови, но все же благоприятный эффект может длиться дольше кратковременного действия (нестойкого вещества *), если только за это время будет устранена вызвавшая расстройство кровообращения причина, например хлороформ или соли калия. Поэтому в опыте на животном удается спасти адреналином сердце при его смерти от хлороформа. Адреналин, вообще, действует антагонистически в отношении парализующих сердечных ядов. Для дальнейшей иллюстрации такого антагонистического действия приво-

¹ La Barre, Comptes rendus Soc. Biol., 1928, vol. 98, p. 863.

² Bardier u. Stillmunkes, см. выше.

³ Brow, Longa. Beathie, Journ. Amer. med. Assoc., 1930, vol. 95, p. 715; cp. Braun u. Samet, Wien. kl. Woch., 1930, Bd. I, S. 196, и Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 159, S. 59.

⁴ Rothberger u. Winterberg, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 150, S. 217; ibid., 1911, Bd. 141, S. 343; v. Egmond, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 154, S. 39; Stewart a. G. Rogoff, Journ. Pharm. a. exp. Ther., 1919, vol. 13, p. 397.

⁵ H. Freund, Kongr. f. inn. Med., 1928; W. König, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 134, S. 29 u. 36; ibid., Stoye, 1930, Bd. 156, S. 183, H. Freund, D. med. Woch., 1931, S. 1229.

⁶ Rhode u. Ogawa, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 69, S. 200; также на сердце лягушки, поврежденном кокаином: W. Simon, ibid., 1928, S. 100.

дим данные, полученные в опыте на изолированном сердце лягушки и изображенные на рис. 53.

При токсических дозах адреналина начинается быстрое ослабление работоспособности сердца, так как повышенная частота сокращений



Рис. 52. Действие адреналина на отравленное хлоралгидратом переживающее сердце кошки.

требует гораздо больше кислорода, чем медленная работа сердечной мышцы, вследствие чего сокращающаяся под влиянием адреналина мышца сердца быстро устает. Это — причина, заставляющая избегать применения адреналина при недостаточном снабжении сердца кислородом, т. е. при заболеваниях венечных сосудов.¹

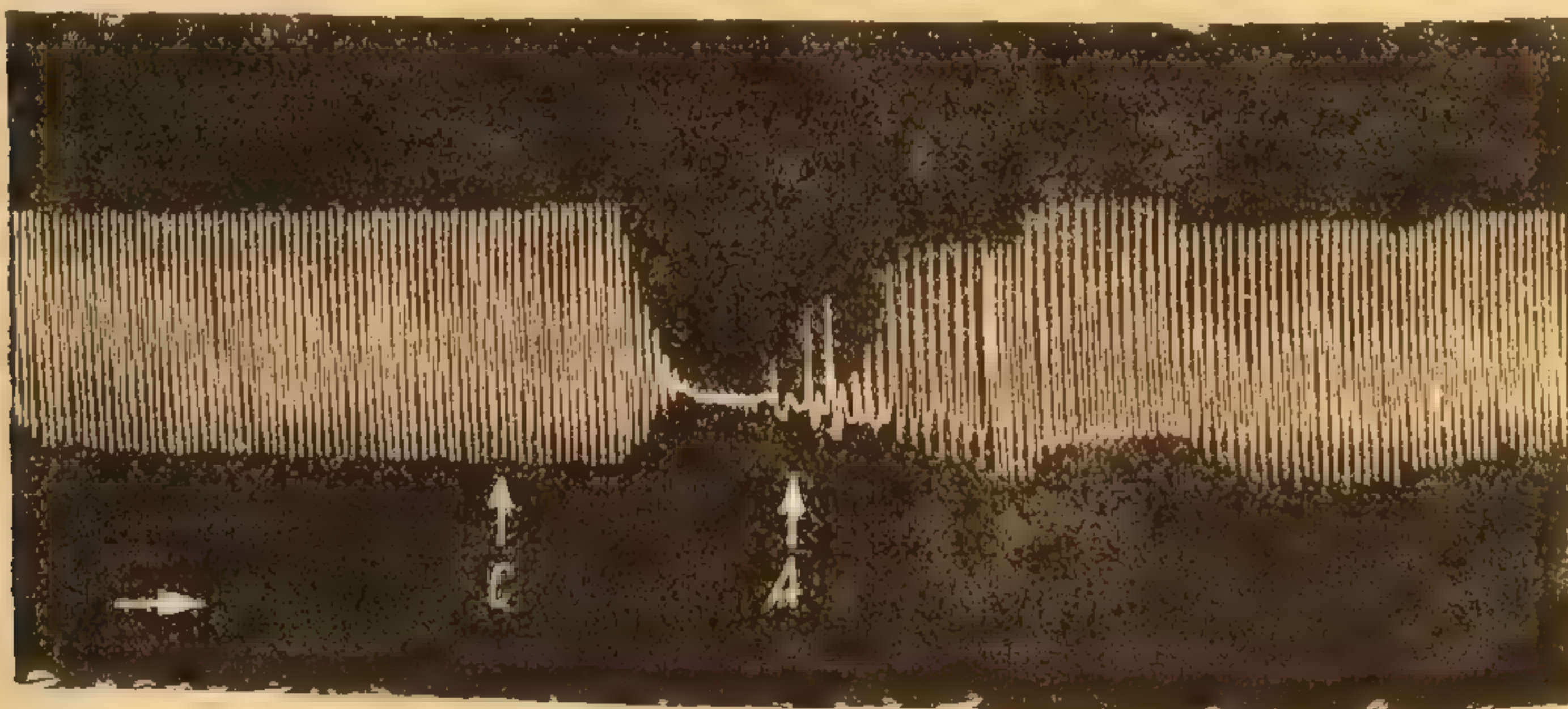


Рис. 53. Сердце лягушки по Straub'y, питаемое рингеровским раствором.

С — с прибавлением хлороформа, А — адреналина.

Кроме этого вида сердечного расстройства, у животных и у людей, в особенности при внутривенном введении относительно большого количества адреналина, например 0,1—1 мг, может наступить вне-

¹ Ср. L. Evans, Journ. of Physiol., 1917, vol. 51; Gremels, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, Bd. 169.

запная или возникшая после предварительного периода медленных и очень объемистых сокращений тахикардия и смерть при явлениях мерцания желудочков.¹

2. Усиление мышечной деятельности от адреналина, так же как и хронотропное действие на сердце, сильнее выражено у теплокровных, чем у лягушки, хотя очень сильное инотропное и тонотропное влияние заметно и на ее сердце² или же на вырезанных из него автоматически сокращающихся полосках. Особенно ясно выражается усиление изометрического сокращения (сокращения, определяющие напряжение), между тем как изотоническое, и без того оптимальное сокращение, в направлении длинной оси остается неизменным.³ При этом адреналин в состоянии вызвать гораздо более сильное повышение функции сердца, чем кофеин.

Подобно действию некоторых гликозидов наперстянки, действие адреналина на сердечную мышцу зависит от содержания ионов солей и кислорода в питательном растворе или в самой мышце. Особенно важное значение для силы действия адреналина на мышцу имеет содержание кальция: бедная кальцием сердечная мышца останавливается адреналином в диастоле, но достаточно прибавления подпороговых концентраций солей кальция, чтобы сделать сердце более чувствительным к адреналину и вызвать последним систолическую контрактуру; аналогично влияет и предварительная дача других усиливающих контрактуру сердца веществ.⁴

Все яды, которые тормозят возбудимость ускоряющих нервов, центров возбуждения движения или мускулатуры, ослабляют действие адреналина на мышцы. К ним относится парализующий п. sympathicus эрготоксин или эрготамин, который в сердце лягушки⁵ выключает, хотя и не вполне, ускоряющие нервы и этим тормозит возбуждающее действие адреналина. Подобно недостатку ионов кальция, и этот недостаток также усиливает тормозящее п. accelerans действие эрготоксина на сердце.⁶ На сердце млекопитающего, однако,⁷ в противоположность парализующему действию эрготоксина на симпатические нервы сосудов, нельзя вызвать паралича ускоряющих нервов даже большими дозами эрготоксина. Следует также указать на алкалоиды хины, как на терапевтически важные антагонисты адреналина вследствие их способности понижать возбудимость сердечной

¹ H. v. Hoesslin, Der Herztod (Смерть сердца), Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 1931, Bd. 39, S. 276.

² G. Loewe, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1918, Bd. 6, S. 289; G. Amsler u. E. P. Pick, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 184, S. 62; A. Berghalden u. Gellhorn, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 183, S. 303, u. 1922, Bd. 196, S. 608; H. K. Moorhouse, Amer. Journ. of Physiol., 1931, vol. 31, p. 421; C. Leatham, Journ. of Physiol., 1913, vol. 46, p. 151.

³ K. Junkmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 105, S. 169; R. Kolm u. E. P. Pick, Pflüg. Arch., 1921, Bd. 189, S. 137; W. Santal, Journ. of Pharm. a. exp. Path., 1924, vol. 23, p. 373.

⁴ L. Johnston, Journ. of Physiol., 1924, vol. 59, p. 361; A. L. Johnston, Journ. of Physiol., 1924, vol. 59, p. 361; и 1925, vol. 25, p. 75; Andrus, Journ. of Physiol., 1924, vol. 59, p. 361; C. Amsler, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 185, S. 86; см. также Navratil, ibid., 1927, Bd. 217, S. 610.

⁵ Agnoli, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 126, S. 222; Otto, Wien. kl. Woch., 1926, Bd. 2, S. 1507 и Journ. of Pharm., 1928, vol. 33, p. 1928.

мышцы, что уже было отмечено на стр. 549. ¹ Влияние этих алкалоидов на сердечные нервы ненадежное. ²

Нетрудно доказать положительное инотропное и тонотропное действие адреналина на изолированном, искусственно угнетенном сердце или на искусственно питаемом сердечно-легочном препарате сердца; между тем при ненарушенном кровообращении это действие адреналина очень изменчиво вследствие сосудистой реакции.

Небольшие дозы адреналина, еще не вызывающие периферического увеличения сопротивления, влекут за собой, при ослабленном сердце, удвоение минутного пульсового объема благодаря более полному опорожнению кровяного депо, а главным образом — больших вен, благодаря раскрытию венечных сосудов и, наконец, вследствие умеренного увеличения частоты сокращений. ³ Большие дозы, возлагающие, вследствие сужения артерий, и особенности на левое сердце, увеличенную работу, понижают минутный объем, потому что сердце при большом сопротивлении опорожняется не полностью. Это особенно ясно проявляется на слабой сердечной мышце кроликов и менее заметно у более работоспособных сердец собак и кошек, выражаясь в виде сильнейшего диастолического расширения левого желудочка, так что иногда туго натянутая сердечная сумка, сжимая правый желудочек, препятствует дальнейшему втеканию венозной крови и тем вызывает остановку кровообращения. ⁴

Опыты на здоровых людях показывают, что подкожное введение 1-адреналина (0,7 мг) повышает при состоянии покоя минутный объем через $1\frac{1}{4}$ — $3\frac{3}{4}$ часа с 4,3 до 9,5 л, между тем как гораздо более слабо действующий d-адреналин через 20—25 минут увеличивает минутный объем всего на 38%. ⁵

3. Повышение функций сердца адреналином существенным образом поддерживает улучшение питания венечных сосудов, через которые, под влиянием действия адреналина, протекает в четыре — десять раз больше крови. Это увеличение имеет ■ сердце млекопитающих двойную причину, так как оно вызывается: во-первых, приспособлением коронарного кровообращения к усиленной работе сердца, ⁶ которая,

¹ Clerk, Pezzi et Perrochaud, Comptes rendus Soc. Biol., 1923, vol. 89, p. 300, а также Clerk et Pezzi, Arch. mal. coeur, 1923, vol. 16, p. 1; далее Nakano, Fol. pharm. japon., 1926, vol. 3, p. 1; ср. также Bardier et Stillmunkes, Comptes rendus Soc. Biol., 1927, vol. 96, p. 968.

² H. Langecker, цит. по K. Junkmann u. E. Starkestein, Kl. Woch., 1926, Nr. 5.

³ C. L. Evans a. E. H. Starling, Journ. of Physiol., 1913, vol. 46, p. 413; O. H. Plant, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1914, vol. 5, p. 603; S. W. Patterson, Proc. r. Soc., 1915, vol. 88, p. 371; далее P. Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1916, Bd. 79, S. 154; Gross u. Mittermaier, Pflüg. Arch., 1926, Bd. 212, S. 136; Ch. W. Edmunds, Amer. Jour. of Physiol., 1907, vol. 18, p. 129.

⁴ T. R. Elliot, Journ. of Physiol., 1905, vol. 32, p. 401, и 1912, vol. 44, p. 374.

⁵ U. v. Euler u. G. Liljestrang, Scand. Arch. Physiol., 1929, Bd. 55, S. 1; ibid., 1927, Bd. 52, S. 243.

⁶ Markwalder a. Starling, Journ. of Physiol., 1913, vol. 47, p. 275, и 1914, vol. 48, p. 348; ср. далее G. v. Anrep, Verh. pharm. Ges., 1928, S. 119; H. Rein, Zeitschr. f. Biol., 1931, Bd. 92, S. 101.

помимо кровяного давления, обнаруживается в увеличении частоты сокращений, усилении работы сердечной мышцы и минутного объема, и, во-вторых, *прямым расширением коронарных сосудов сердца* под воздействием адреналина. Венечные сосуды почти у всех видов животных не суживаются от адреналина, а расширяются, подобно тому как это имеет место при прямом раздражении n. accelerantis.

Уже более старыми работами¹ на изолированных сердцах выяснено, что в n. sympathicus проходят *дилататоры* венечных сосудов, а их *констрикторы* — в n. vagus. Эти наблюдения подтверждены и значительно пополнены новыми исследованиями с помощью более точных, безупречных методов.²

Повышение коронарного кровообращения можно с безупречной ясностью показать как на изолированных и искусственно питаемых сердцах различных видов млекопитающих,³ так и на человеческих сердцах, взятых от свежих трупов.⁴ Но в целом организме это непосредственное действие адреналина на сердце коренным образом изменяется под влиянием экстракардиальных нервов.

Важнейшим результатом этих исследований является наблюдение, что адреналин вызывает *заметное расширение венечных сосудов только после выключения блуждающих нервов*, а при интактных nn. vagi можно получить с помощью физиологических доз адреналина только очень небольшое расширение этих сосудов (рис. 54). Суживающий коронарные сосуды длительный тонус n. vagi может почти совсем подавить расширяющее влияние адреналина через n. sympathicus и

¹ Maas, Pflüg. Arch., 1889, Bd. 74, S. 281.

² G. v. Anrep u. Segall, XII. Physiol. Kongress, Stockholm 1926 и Heart, 1926, vol. 13, p. 239; далее Anrep, Journ. of Physiol., 1926, vol. 61, p. 215; Anrep, Physiol. Rev., 1926, vol. 6, p. 596; Anrep a. Stacey, Journ. of Physiol., 1927, vol. 64, p. 187; Anrep a. Häksler, Journ. of Physiol., 1929, vol. 68, p. 324; H. Rein, Zeitschr. f. Biol., 1931, Bd. 92, S. 115, и Verhandl. D. Ges. f. inn. Med., Wiesbaden 1931, S. 247; Hochrein u. Keller, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 156, S. 37; Morawitz u. Zahn, D. Arch. f. kl. Med., Bd. 116, S. 364; далее F. Meyer, Berl. kl. Woch., 1913, Nr. 20.

³ Langendorff, Zbl. Physiol., 1907, Bd. 21, S. 551; J. Pal, Sitzungsber. k. k. Ges. d. Ärzte, Wien, 4 Dezember 1908; Eppinger u. Hess, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1909, Bd. 5, S. 622; D. Cow, Journ. of Physiol., 1911, vol. 42, p. 125; E. Park, Journ. of exp. Med., 1912, vol. 16, p. 532; Barbour, ibid., 1912, vol. 15, p. 404, и Arch. f. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 68, S. 41; Barbour a. Prince, Journ. of exp. Med., 1915, vol. 21, p. 330; Cruickshank a. Subba Rao, Journ. of Physiol., 1927, vol. 64, p. 65; они же, ibid., 1926, vol. 61, Proc. XVIII. Эти работы касаются главным образом влияния адреналина на вырезанные венечные сосуды; ср. далее опыты над сердцами кроликов: Gruber a. Roberts, Amer. Journ. of Physiol., 1926, vol. 76, p. 508; M. Hammonda a. R. Kinoshita, Journ. of Physiol., 1926, vol. 61, p. 615. По Smith, Miller a. Gruber, коронарные сосуды сердца кролика суживаются; сосудосуживающее действие компенсируется замедлением и усилением сердечных сокращений. См. также E. Rothlin, Biochem. Zeitschr., 1920, Bd. III, S. 257; Gruber, Amer. Heart Journ., 1926, vol. 2.

⁴ Н. Кравков (N. Krawkow), Kl. Woch., 1924, Nr. 10; Kounis, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1932; более позднюю литературу см. у K. Rigler u. C. J. Rothberger, Die Pharmakologie der Gefäße und des Kreislaufs (фармакология сердца и сосудов) в Bethes Handb. d. norm. u. path. Phys., Berlin, Bd. 7/II, S. 1009 und 1010.

поэтому возможно терапевтически подействовать адреналином на коронарное кровообращение только в том случае, когда одновременно выключен блуждающий нерв, например атропином. Так как важное суживающее действие адреналина на венечные сосуды начинается раньше и независимо от вызываемого п. vagus торможения сокращений сердечной мышцы, адреналин может в тех дозах, которые еще суживают венечные сосуды, уже проявить свое стимулирующее действие на сердечную мышцу и таким образом повысить потребность сердца

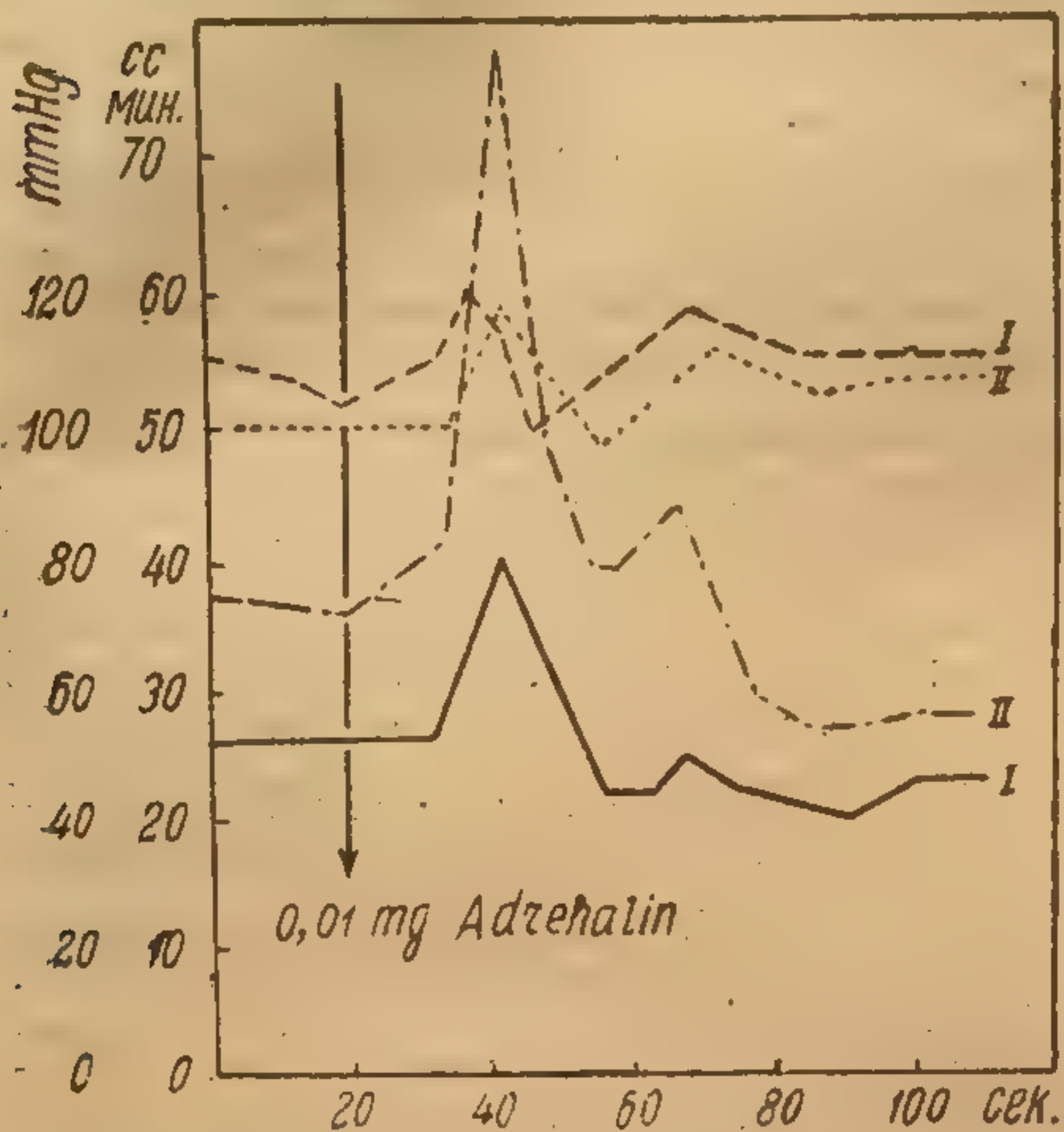


Рис. 54.

I — протекание через венечные сосуды при неповрежденных пп. vagi; II — протекание при перерезанных пп. vagi; I — частота сокращений при неповрежденных пп. vagi; II — частота сокращений при перерезанных пп. vagi.¹

ного, от реакции сосудов и ее последствий и поэтому мы рассмотрим здесь эту реакцию теперь же.

Повышение кровяного давления после внутривенной инъекции экстракта надпочечников является наиболее давно и лучше всего изученным действием адреналина, причину которого уже Oliver и Schäfer,² открывшие этот гормон, отнесли к чрезвычайно сильному сужению мельчайших артерий. Что это влияние на сосуды обусловлено действием адреналина на периферии, а не на сосудистые центры, было установлено также еще первыми исследователями на основании того, что при пропускании содержащей адреналин жид-

кости в кислороде при недостаточном кровоснабжении сердечных сосудов. Уже одно это может повести к раннему отказу сердца от работы. Сюда присоединяется упомянутое ранее рефлекторное возбуждение п. vagi, проявляющееся в расстройстве возникновения и проведения возбуждений. Ввиду этого в тех случаях, когда по клиническим симптомам показано применение адреналина, следует с помощью атропина предохранить больного от опасных последствий возбуждения блуждающего нерва.

Действие адреналина на сосуды. Действие адреналина на сердце у целого животного в значительной степени зависит, как это ясно уже из вышесказан-

¹ По H. Rein, Zeitschr. f. Biol., 1931, Bd. 92, S. 123.

² Oliver a. Schäfer, Journ. of Physiol., 1895, vol. 10; E. Sharpey-Schäfer, The Endocrine Organs (Эндокринные органы), part. I, 1924, London, Longmans, Green & Co.

кости через изолированную заднюю конечность лягушки сосуды сильно суживаются. Далее, это обнаруживается в опытах на млекопитающих, у которых был предварительно перерезан шейный мозг, а спинной мозг извлечен, или же были полностью выключены сосудодвигательные центры парализующим действием хлоралгидрата: при этих условиях все-таки наступает повышение кровяного давления.¹ Сужение отдельных сосудистых областей можно также доказать, если сделать их, путем перерезки соответствующих нервов, независимыми от сосудодвигательного центра². При искусственном пропускании крови через переживающие органы периферическое действие адреналина выражается в замедлении тока и даже в полной его остановке, хотя бы этому предшествовало максимальное расширение сосудов.³ Сравнение реакции различных переживающих органов показывает, что сосуды почек, а в особенности кишечника, сильнее суживаются от адреналина, чем кожно-мышечные.⁴

Особенно наглядно обнаруживается *прямое действие на тонус стенок артерий* в опытах на вырезанных кольцевых полосках артерий; в рингеровском растворе, имеющем температуру тела, их можно хранить днями в переживающем и возбудимом состоянии и графически регистрировать изменения тонуса.⁵ После прибавления к рингеровскому раствору адреналина наступает ясное укорочение артериальной полоски. Это выражено в наибольшей степени у артерий области *p. splanchnici*, но также и у большинства других сосудистых областей,⁶ за исключением венечных сосудов (стр. 391 и 553).

Вопрос относительно *места непосредственного воздействия* адреналина в сосудистой стенке может быть подвергнут анализу только в связи с другими влияниями яда. Сперва было обнаружено на глазу,⁷ а позднее на всех остальных вегетативных органах,⁸ что адреналин во всех местах его приложения действует так же, как *возбуждение симпатических нервов*. Этот поразительный параллелизм делает вероятным предположение, что действие адреналина сводится к возбуждению специфического симпатического концевых нервного аппарата. За это говорит и тот факт, что в коронарных сосудах, расширяющихся от раздражения *p. accelerantis*, адреналин вызывает не сужение, а расширение. Однако не имеется доказательств в пользу того, что адреналин не действует на самые *реагирующие органы*, иннервируемые симпатическим нервом. Больше того, вероятно, что адрена-

¹ Velich, Wr. med. Bl., 1896; Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1897, Bd. 38, S. 99.

² Fr. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 42, S. 399; O. Loe-
wi u. H. Meyer, ibid., 1905, Bd. 53, S. 213.

³ Cp. Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 43, S. 286.

⁴ Ogawa, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 67, S. 89.

⁵ M. v. Frey, Verh. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg, 1905; O. B. Meyer, Zeitschr. f. Biol., 1906, Bd. 48; Günther, ibid., 1915, Bd. 65, и 1916, Bd. 66;

⁶ Cp. Bayliss, Journ. of Physiol., 1902, vol. 28.

⁷ Cp. Douglas Cow, Journ. of Physiol., 1911, vol. 42, p. 125.

⁸ Wessely, Ber. Ophth. Ges., Heidelberg 1900; Elliott, Journ. of Physiol., 1905, vol. 32, p. 401.

⁹ Langley, Journ. of Physiol., 1905, vol. 33, p. 375.

лин, как средство *нервно-гуморальной передачи*, непосредственно возбуждает клетки, не реагирующие на симпатические раздражения, подобно тому как освобождаемый парасимпатическим нервным возбуждением ацетилхолин может возбуждать физиологическую деятельность имеющих парасимпатическую установку мышечных и железистых клеток. Место приложения адреналина не может находиться в тех нервных окончаниях, которые перерождаются после перерезки нервных стволов. Это доказывается опытом *Langley*, который установил, что адреналин еще действует, когда после перерезки прошло такое время, что все гистологически дифференцированные окончания уже подверглись дегенерации.

Он считает поэтому, что адреналин действует на «рецептивное промежуточное вещество» между нервом и мышцей. Так как мы представляем себе связь между нервом и мышцей как чрезвычайно интимную, так что даже при дегенерации нерва у нас нет безусловно верного критерия для расчленения того, что именно относится к нерву, пока что надо обозначить место приложения адреналина как мионевральное вещество (стр. 545).

По *Elliott*¹, симпатические нервные импульсы не прямо переходят на реагирующие ткани, а сначала освобождают из неактивного соединения адреналин, который затем и проявляет свое действие. *O. Loewi*² с сотрудниками и на самом деле удалось доказать наличие адреналиноподобного вещества в сердечной лягушки после электрического раздражения симпатических волокон в сердечном п. *vago-sympathicus*, а также в камерной влаге кроличьего глаза после раздражения шейного симпатического нерва.

*Cannon*³ также смог показать, что раздражение п. *sympathici* в поясничной части вызывает у кошки переход ускоряющего сердечную деятельность вещества в кровь. Такого рода вещество — *симпатин*, согласно *Cannon*'у, образуется в гладкой мускулатуре в результате раздражения симпатических нервов. Такие же адреналиноподобные вещества были найдены и в кишечнике после возбуждения его симпатических нервных волокон.⁴

* По *Cannon*'у, передатчик возбуждения с симпатического нерва на рабочий орган — симпатин, т. е. то вещество, которое поступает в кровь из области, подвергаемой раздражающему действию симпатических импульсов, отличается от адреналина, во-первых, тем, что повышает кровяное давление после эрготина (эрготоксина) и иохимбина, тогда как адреналин в тех же условиях понижает его. Во-вторых, это вещество, подобно адреналину, вызывает сокращение мигательной перепонки, но не вызывает расширения зрачка. В-третьих, оно неспособно вызывать расслабление небеременной матки кошки. Наконец, в-четвертых, суммарное действие симпатической субстанции из двух раздражаемых участков больше, чем суммарное действие двух одинаковых доз адреналина (*Вальтер Кэнон*, XV Международный физиологический конгресс, 1935 г. Речь на пленарном заседании конгресса). *

Действие адреналина на кровяное давление. Если ввести адреналин в кровь, то его сосудосуживающему действию особенно под-

¹ *Elliott*, см. раньше; ср. *Henry Dale*, *Verh. Pharm. Ges.*, Wiesbaden 1932, S. 21.

² *Loewi* и *Navratil*, *Pflüg. Arch.*, 1926, Bd. 214, S. 689; см. *K. Matthes*, *Journ. of Physiol.*, 1930, vol. 70, p. 338; *Loewi* и *Engelhardt*, *Pflüg. Arch.*, 1931, Bd. 227, S. 220.

³ *Cannon* и *Bacq*, *Amer. Journ. of Physiol.*, 1931, vol. 96/97; ср. *G. Lehmann*, *Zeitschr. Biol.*, 1932, Bd. 92.

⁴ *Finkelmann*, *Journ. of Physiol.*, 1930, vol. 70, p. 145.

... часто за начальное сужение с увеличением только сосудов в то время, когда ветвей воротных вен слабо. 1

Сужаются так, например, вены трахеиды

A

B

C

D

Рис. 55. Действие адреналина на кровяное давление.

A — объем почечной крови в а. carotis

печеночные сосуды кишечника ветвлениях печеночных вен чине дозы.

Печеночные (печеночные завитки), или в печени открываются

S. Zuckerman, Pflüg. Arch. Journ. exp. Med. 1931, Bd. 101, S. 61.

вергаются сосуды внутренних органов. Плетизмографические исследования показали значительное уменьшение объема кишечника, почки и селезенки, так что кривые объемов, несмотря на одновременное сильнейшее повышение кровяного давления, идут в направлении, противоположном кривым давления крови (рис. 55).

Часто за начальным сужением почечных сосудов следует вторичное их расширение с увеличением объема почек. У почки лягушек к адреналину чувствительны только сосуды гломерул, относящиеся к системе *a. renalis*, особенно *vasa efferentia*, в то время как на сосуды извитых канальцев, происходящие из почечных ветвей воротной вены, адреналин или вовсе не действует или действует очень слабо.¹

Сужаются также и сосуды печени. При этом сосуды плотоядных, как, например собаки² и кошки, гораздо чувствительнее, чем сосуды травоядных³ (кролик). Повидимому вовсе не чувствительны

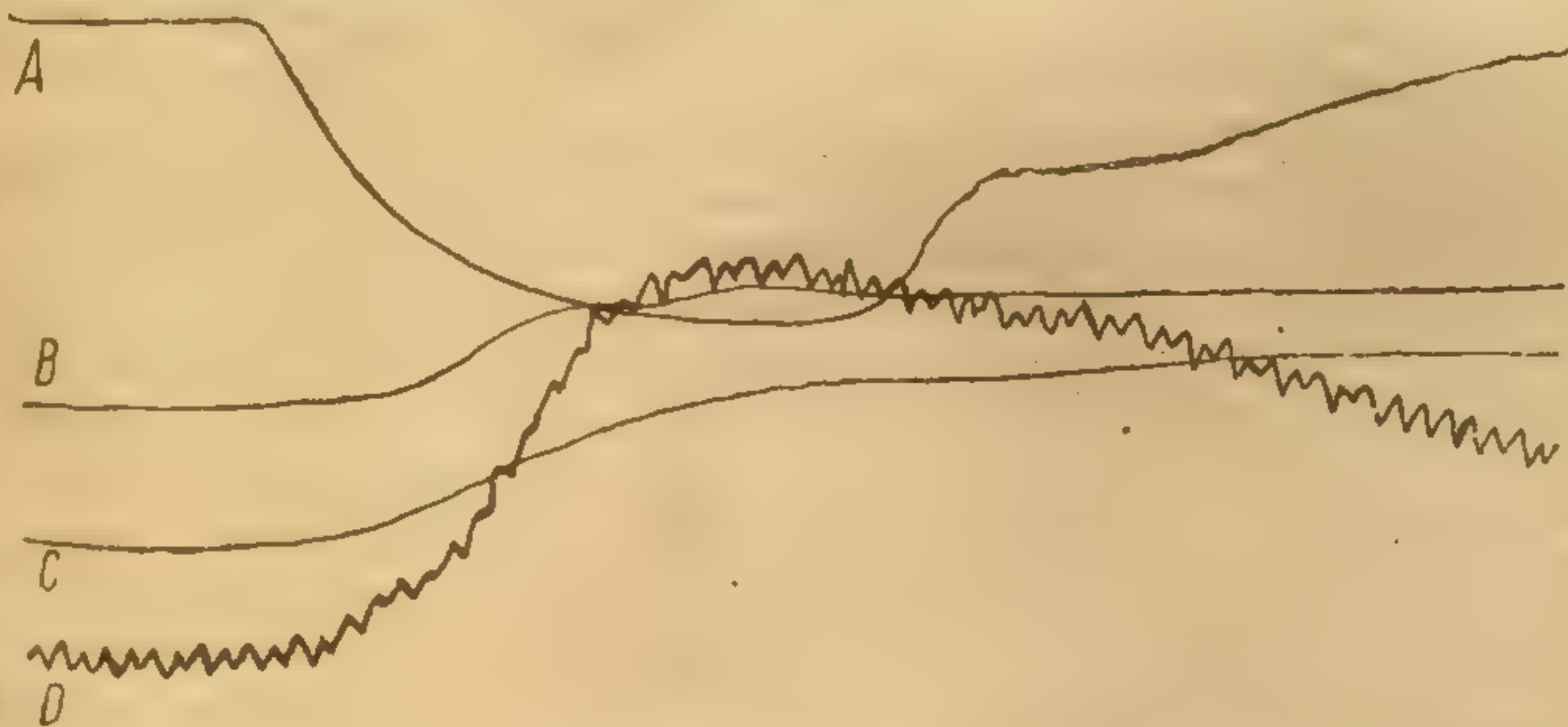


Рис. 55. Действие экстракта надпочечника на кровяное давление и объем органов у собаки.

A—объем почки; B—правая передняя нога; C—левая передняя нога; D—давление в *a. carotis* (по Oliver'y и Schäfer'y, Journ. of Physiol., 1895, vol. 18).

печеночные сосуды лягушки, у которой очень хорошо реагируют сосуды кишечника.⁴ Сужение от адреналина проявляется на разветвлениях как *a. hepaticae*, так и *v. portae*; на истечение же из печеночных вен адреналин может влиять различно, смотря по величине дозы.

Печеночные вены обладают собственным мышечным клапанным аппаратом (печеночные затворы) или в венах (особенно у собаки, но не у кошки и травоядных), или в месте впадения в большие вены (у собаки и у человека). Этот аппарат открывается в ответ на раздражение симпатических печеночных нервов или

¹ S. Zuckerstein, Zeitschr. f. Biol., 1917, Bd. 67, S. 293; E. Wertheimer, Pflüg. Arch., 1922, Bd. 196, S. 412; A. N. Richards a. Plant, Amer. Journ. of Physiol., 1922, vol. 59; O. Ehrismann u. G. Maloff, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 136, S. 172.

² J. Schmidt, Pflüg. Arch., 1909, Bd. 126, S. 165.

³ H. Mautner u. E. P. Pick, Münch. med. Woch., 1915, Nr. 34.

⁴ Amsler u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1919, Bd. 85, S. 61.

на малые, приближающиеся к физиологическим, дозы адреналина.¹ Печеночные затворы могут быть открыты этими малыми дозами адреналина и в тех случаях, когда они были закрыты под влиянием шоковых ядов, как, например гистамина. Но несколько большие дозы адреналина опять закрывают печеночные затворы и таким образом тормозят отток крови из печени. У остальных млекопитающих сужения от адреналина разветвлений печеночной артерии и воротной вены в печени достаточно для того, чтобы запереть отток из печени. Так, например, высокочувствительные печеночные сосуды кошки уже от пропускания 50 см³ раствора 1 : 5, 1 : 10 миллионов адреналина в рингеровской жидкости сужаются так сильно, что отток прекращается.

Вызываемые адреналином изменения кровообращения в печени могут, конечно, иметь значение и вне печени, как в сосудистой области v. portae, так и для наполнения сердца. Уже при внутривенном введении небольших, едва заметно влияющих на кровяное давление количеств адреналина, часть адреналина через a. hepatica доходит до печеночных затворов в v. hepatica, отворяет их, так что вся печеночная кровь и кровь воротной вены при сморщивании печени и падении портального давления быстро утекает в cava inferior и увеличивает минутный объем сердца. Следовательно приток к печени и отток из нее под влиянием этих малых доз адреналина возрастает (рис. 56, а). Большие количества адреналина, влияющие на артериальное давление, суживают сосуды печени, вызывают этим уменьшение ее объема, но закрывают и печеночные затворы, так что отток из печени значительно падает, а вместе с ним падает и давление в v. cava. В этой фазе действия адреналина объем печени должен был бы увеличиться, если бы одновременно не суживались воротные сосуды и не падал приток к печени, что выражается в повышении давления в системе v. porta² (рис. 56, б). Большие количества адреналина, следовательно, уменьшают приток к печени так же, как и отток из нее, а так как через печень в минуту протекает большое количество крови (у взрослого человека в среднем 1200—2000 г), равное 50% живого веса крови, то ее переходящее выключение могло бы вызвать значительное уменьшение наполнения сердца, если бы увеличенный венозный экстрапортальный приток не выравнивал частично временное выпадение печеночного кровообращения.³ Расширение печеночных затворов от небольших доз адреналина может также открыть закрытую шоковыми и кишечными ядами печень, как и, наоборот, облегчить обратный отток венозной крови из сердца в печень при перегруженном сердце (стр. 407 и 419 и след.).

¹ H. Mautner, Wien. Arch. f. inn. Med., 1924, Bd. 7, S. 251; W. Bauer, H. H. Dale, T. Poulsson a. D. W. Richards, Journ. of Physiol., 1932, vol. 74, p. 343: там же указана литература. Ср. R. Baer u. R. Rössler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 119, S. 204; W. Lampe u. J. Méhes, ibid., 1926, Bd. 117, S. 115 u. Bd. 119, S. 66 u. 73.

² Bauer, Dale, Poulsson a. Richards, Journ. of Physiol., 1932, vol. 74.

³ Ср. W. Grab, Janssen u. H. Rein, Zeitschr. f. Biol., 1929, Bd. 89, S. 324; E. v. Haynal, Zbl. f. exp. Med., 1928, Bd. 62, S. 229; E. P. Pick, Wien, kl. Woch., 1931, Nr. 31; ср. H. Rein, Kl. Woch., 1933, Nr. 1; H. Eppinger, ibid.

оттекает к сердцу
и в
чувствительны к адреналину
или. как, например
сосуды
даже расширяются
от адреналина
чувствительны
сосуды
и поперечные
мышцы. Д
эти сосуды
подвергаются
повышению
давления
легко
преодолеть сужение
малочувствительных
к адреналину
плетизмометрии
определяем
объема с
влияющих органов
например, легкие
больших доз адреналина
переполняются
легко
отек легкого

Этот адреналин
с большой
может быть
кролика; но
затормозит
действующую
нервную
спокаивающих
средств (хлорформ, люминал и др.), а т
мозга, можно
центры, как
сильно участвуют

1 Bauer,
2 A. L. u.
Atti della Soc.
exp. Path. u.

Вытесненная под влиянием адреналина из внутренних органов кровь оттекает к сердцу и в те области, сосуды которых мало чувствительны или вовсе не чувствительны к адреналину или, как, например, венечные сосуды сердца даже расширяются от адреналина. Мало чувствительны к адреналину сосуды легких, мозга и поперечно-полосатых мышц. Даже когда эти сосуды изолированно подвергаются суживающему действию адреналина, повысившееся вследствие более сильного сужения брюшных сосудов кровяное давление легко может преодолеть сужение (сосудов малочувствительных к адреналину *) и вызвать плетизмографически определяемое увеличение объема соответствующих органов, так, например, легкие после больших доз адреналина переполняются кровью, причем легко может наступить отек легких.

Вытекание из
печени

Объем
печени

Портальное
давление

Артериальное
давление



Рис. 56 а и б. Влияние адреналина на поступление крови в печень и вытекание из нее крови.

Объем печени, артериальное и портальное давление: а — при 2γ (0,002 мг), ■ — при 20γ (0,02 мг) адреналина в крови.¹

Этот адреналиновый отек легких² с большой вероятностью может быть вызван у кролика; но этот отек можно затормозить введением действующих на центральную нервную систему успокаивающих и снотворных средств (хлорал-гидрат, морфий, люминал, паральдегид и др.), а также повреждением области четверохолмия, перерезкой шейного мозга, можно и усилить отек при помощи средств, возбуждающих нервные центры, как кофеин, кардиазол. Значит, в развитии этого отека легких немалую роль играют процессы, совершающиеся в центральной нервной системе.

¹ Bauer, Dale, Poulsen a. Richards, см. выше.
² A. Luisada, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 132, S. 313; Atti della Soc. med. chir. di Padova Commun., 2. V. 1930; Al. Glass, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 136, S. 88.

Изолированным повышением давления в мозговых сосудах удается рефлекторным путем повысить проницаемость легочных сосудов и вызвать типичный отек легких.¹

Средства, периферически понижающие капиллярную проницаемость, как гипертонический раствор сахара и хлористый кальций, также затрудняют наступление отека легких.²

Вполне выраженное действие адреналина на кровяное давление может быть достигнуто при внутривенном введении уже сотых миллиграмма на 1 кг веса. При подкожном же введении нужны дозы, больше чем в сто раз более высокие; даже 10 мг на 1 кг веса у кошки могут еще не повлиять на кровяное давление. Отчасти это, конечно, связано с легкой разрушаемостью адреналина. Уже слабые растворы соды разрушают адреналин. Повышение кровяного давления после внутривенного введения длится, как правило, не дольше одной-трех минут. Поэтому нужно считать вероятным быстрое разрушение адреналина при окислительных процессах в тканях, происходящих в щелочной среде. Вследствие быстрого прекращения действия, интенсивность и длительность которого пропорциональна концентрации яда в крови, считали, что яд действует только в момент его проникновения, пока не установится равновесие³ (между содержанием яда в клетке и в окружающей последнюю среде; такие яды, действие которых ограничивается временем их проникновения, носят название *потенциальных ядов* *).

Длительное равномерное внутривенное введение адреналина вызывает длительное неизменяющееся повышение кровяного давления.⁴ При этом действие на кровяное давление определяется втекающим количеством адреналина, скоростью оборота крови и потерей адреналина, происходящей вследствие перехода в ткани во время кровообращения. Повидимому он не разрушается⁵ в самой крови заметным образом при переходе через легкие⁶ или поперечнополосатые мышцы,⁷ печень же, наоборот, является главным местом разрушения адреналина. После ее выключения путем анастомоза между полой веной и v. porta делается возможным длительное повышение кровяного давления, в то время как при неповрежденном портально-печеночном кровообращении впрыснутый в v. porta адреналин вызывает в общем кругу только незначительное повышение давления.⁸ Длительное вливание очень разведенных

¹ A. Luissada, см. выше.

² K. Stejskal, Grundlagen d. Osmotherapie, S. 200, Wien u. Leipzig, 1922; Safar u. Ellinger, Münch. med. Woch., 1920, Nr. 43.

³ Straub, Verh. d. physik.-med. Ges. in Würzburg, 1907.

⁴ W. Straub, см. выше; Kretschmer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1907, Bd. 57, S. 423 u. 438; P. Trendelenburg, ibid., 1916, Bd. 79, S. 144. Из больших количеств адреналина, введенного под кожу или принятого per os, в мочу переходят только следы; v. Fürth, Zeitschr. f. phys. Chemie, 1898, Bd. 26, S. 15; Falta u. Ilovic, Wien. kl. Woch., 1909, Nr. 51. О разрушении адреналина см. Embden u. v. Fürth, Hofmeisters Beiträge, 1904, Bd. 14, S. 421.

⁵ Cp. H. Schloßmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 121, S. 160.

⁶ Elliot, Journ. of Physiol., 1905, vol. 32, p. 401; G. v. Anrep, Proc. Roy. Soc. Biol., 1924, vol. 97, p. 450.

⁷ Ch. Pak, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, vol. III, p. 43.

⁸ Reid Hunt, Amer. Journ. of Physiol., 1918, vol. 45, p. 197; Ch. Pak, см. выше; v. Haynal, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1928, Bd. 62, S. 229; D. Danielopolu c corp., Presse méd., 1931, Nr. 69.

растворов адреналина вызывает у плотоядных, особенно при более высоком тонусе сосудов, не повышение кровяного давления, а его понижение (об этом см. стр. 420).

При *внутрикожном* введении мелкие кожные сосуды, особенно кожные вены, сужаются уже от раствора адреналина 1 : 10 млн. Слизистые оболочки также проявляют большую чувствительность к адреналину, вводимому как внутривенно, внутриартериально и подкожно, так и при местном его применении. На этом основано использование адреналина и близкого к нему, но более стойкого и более долго действующего *стрифона*,¹ как анемизирующих и кровоостанавливающих средств. Наступающее обеднение кровью облегчает доступ в выстланные слизистой оболочкой полости, например, при применении этих веществ в ринологии, урологии и т. д. В хирургии стрифон может быть применен местно для того, чтобы остановить кровотечение там, где нужно подготовить возможно бескровное операционное поле.

Уже указывалось на большое значение, которое имеет *прибавление адреналина к растворам местных анестезирующих средств* для того, чтобы их *задержать на месте и замедлить их всасывание*. Всасывание из брюшной области тоже замедляется адреналином.² Подобно всасыванию через сосуды тормозится и восприятие через лимфатические щели, а также и переход из крови в ткани. Таким образом затрудняется или тормозится³ образование волдырей после *внутрикожного введения гистамина и морфия*,⁴ и образование воспалительного набухания и отека от горчичного масла и парафенилендиамина.

Действие на кровяное давление, основанное при работоспособном сердце на повышении периферического сопротивления, прежде всего вызывается сужением *мелких артерий области п. splanchnici*. Кроме того, во время повышения давления и большие артериальные сосуды и даже аорта приходят в состояние повышенного напряжения, которое, однако, преодолевается подъемом давления. В результате имеет место натяжение сосудистой стенки,⁵ а последнее может при болезненных условиях, например, при *angina pectoris, angina abdominalis, claudicatio intermittens* вызвать *приступы болей*,⁶ подобных вызываемым при повышениях кровяного давления, и имеющих место при аналогичных хронических страданиях сосудов. Поэтому средства,

¹ P. Albrecht, Wien. kl. Woch., 1922, Nr. 50; 1923, Nr. 1.

² A. Exner, Zeitschr. f. Heilk., 1903, Nr. 12, u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1903, Bd. 50, S. 313.

³ Цит. по P. Trendelenburg'y, Die Hormone, Springer, 1929, Bd. 1, S. 275; Tainter a. Hanzlik, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1925—1928, vol. 24—33.

⁴ Sollmann a. Pilcher, Journ. of Pharm. a. exp. Therap., 1917, vol. 9, p. 309; Kellaway a. Cowell, Journ. of Physiol., 1922, vol. 57, p. 82.

⁵ Cp. P. Trendelenburg, см. выше, S. 276; A. Schrentzenmeyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 164, S. 383, u. 1932, Bd. 166, S. 26.

⁶ Wenkebach, Wien. kl. Woch., 1928, S. 1, u. Kutschera-Aichbergen, Verh. d. D. Ges. f. inn. Med., 1931, S. 284.

понижающие кровяное давление, как, например, нитриты, папаверин, могут сократить приступ болей. Высота подъема давления зависит, между прочим, от количества адреналина, вида животного, работоспособности сердца и тонуса сосудов. У кролика нормальное кровяное давление от адреналина может повыситься самое большее вдвое; у кошки и собаки, если перерезаны противодействующие пп. vagi, повышение давления может достигнуть 240 и 300 мм Hg. У кошек, которые после перерезки спинного мозга в верхней части грудного отдела становятся тоже очень чувствительными к адреналину, уже внутривенные инъекции в 0,03 мг на 1 кг веса животного



Рис. 57. Децеребрированная кошка. Кровяное давление в миллиметрах (Hg) после инъекции 0,1—0,8 мг солянокислого адреналина (по Elliott'у, Journ. of Physiol., 1912, vol. 44).

вызывают максимальное повышение давления, и даже $\frac{1}{500}$ — $\frac{1}{1000}$ мг вызывают еще хорошо измеримые повышения кривой кровяного давления.

Сужение сосудов изолированных и искусственно питаемых органов часто применяется для качественного и количественного определения растворов адреналина. С этой целью пользуются препаратом лягушки по методу Löwen—Trendelenburg'a, отвечающим уменьшению числа вытекающих капель уже на количество адреналина, содержащееся в $\frac{1}{2}$ см³ раствора 1 : 100 млн., а иногда и на еще более сильное разведение.

Препарат сосудов кроличьего уха, по Писемскому, позволяет открыть количество адреналина, содержащееся в 1 см³ раствора 1 : 10 и даже 1 : 50 млн. на основании сужения сосудов и затруднения оттока.¹ Кроме того, для определения адреналина может служить также расширение зрачка (стр. 568) вырезан-

¹ Löwen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1904, Bd. 51; P. Trendelenburg, ibid., 1910, Bd. 63; Кравков (Krawkov), Pflüg. Arch., 1913, Bd. 151, S. 583; Rischbieter, ibid., 1913, Bd. I, S. 355; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1922, Bd. 27.

Под влиянием
капилляры и вен
Оно играет
и в повыше
От адр
чем частич
Nastupayushее
артериального
уже из изло
результатом дейст
теричного действ
сужения кровяного
сужения сосудов,
чается еще то,
плотоядных, со
0,1 адреналина
вероятно основа
риол и капилля
патических вазо

Симпатические
адреналину ве
действие симпатич
вызвать вме

Ehrman
1909, Bd. 129.
Schmid
Magnus,
1918, vol. 68, p.
Kurdin
of Physiol., 1906
Ed. 60; A. I. C
L. Adle
J. W. C. Gun
S. 367. По А.
центрации 1 :
H. Flo
W. Flo
31, p. 376; H.
vol. 52, p. 110
Fr. A. Ha
Ed. 84, E. F
O. Sc

ного глаза лягушки¹ или живого глаза млекопитающего после удаления gangl. cervicale super.;² далее, расслабление подвешенных в рингеровском растворе кишечных петель,³ воздействие на изолированную матку кролика (сокращение)⁴ или на матку крысы (расслабление),⁵ наконец, и, может быть всего точнее, — измерение кровяного давления «на кошке» с сохраненным лишь спинномозговым отделом центральной системы (рис. 57).

Под влиянием адреналина, наряду с артериолами, суживаются и капилляры и вены. Это сужение можно установить и на вырезанных венах. Оно играет важную роль в увеличении обратного венозного тока и в повышении давления в больших венах (v. cava inferior et superior).⁶ От адреналина суживаются также и лимфатические сосуды,⁷ чем частично обуславливается повышение оттока лимфы через ductus thoracicus.

Наступающее после внутривенного введения адреналина изменение артериального давления у неповрежденного животного, как это ясно уже из изложенного о действии адреналина на сердце, является результатом действия по крайней мере трех факторов, и именно — первичного действия адреналина на сердце, рефлекторно вагусной разгрузки кровяного давления и, наконец, собственно периферического сужения сосудов, особенно области n. splanchnici. К этому присоединяется еще то, что у некоторых видов животных, как, например, у плотоядных, собак и кошек, очень малые дозы адреналина (у кошки 0,1 γ адреналина в секунду) вызывают падение кровяного давления, вероятно основанное на расширении кожно-мышечных сосудов (артериол и капилляров), вследствие периферического раздражения симпатических вазодилататоров.⁸

Симпатические вазодилататоры так легко реагируют на некоторые родственные адреналину вещества, например, на диоксиэфедрин, что они даже перевешивают действие симпатических вазоконстрикторов и могут даже в дозах средней величины вызвать вместо повышения кровяного давления его падение.⁹ Адреналин

¹ Ehrmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 53; Pflüg. Arch., 1909, Bd. 129.

² Schmidz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 103, S. 52.

³ Magnus, Pflüg. Arch., 1905, Bd. 108; Dittler, Zeitschr. f. Biol., 1918, vol. 68, p. 223.

⁴ Kurdinowski, Arch. f. Gynäk., 1904, Bd. 73; H. H. Dale, Journ. of Physiol., 1906, vol. 34; A. Fränkel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 60; A. I. Clark, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1925, vol. 26.

⁵ L. Adler, Monatsschr. f. Geburtsh., 1912, Bd. 36; J. A. Gunn a. J. W. C. Gunn, Journ. of Pharm., 1914, vol. 5.

⁶ Kl. Gollwitzer-Meier, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1930, Bd. 69, S. 367. По A. Fleisch (Schwemed. Woch., 1932, Nr. 39), адреналин в концентрации 1 : 100 000 000 еще вызывает сужение век; ср. Gunn a. Chasse, Proc. Roy. Soc., 1913, vol. 86, p. 192.

⁷ H. Florey, Journ. of Physiol., 1927, vol. 68, p. I.

⁸ W. B. Cannon a. H. Lyman, Amer. Journ. of Physiol., 1918, vol. 31, p. 376; H. H. Dale a. A. N. Richards, Journ. of Physiol., 1918, vol. 45, p. 302; Ch. M. Gruber, Amer. Journ. of Pharm., 1919, vol. 13, p. 417; Fr. A. Hartmann с соp., Journ. f. exp. Path. u. Pharm., 1919, Bd. 84; E. Flatow u. M. Morimoto, ibid., 1918, Bd. 131, S. 127.

⁹ O. Schaumann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 160, S. 127.

же вызывает такое падение кровяного давления только тогда, когда тонус сосудосуживателей у плотоядных исключен эфирным наркозом, а особенно эрготоксином, эрготамином, иохимбином, гидрастинином, хинином, атропином или лишением кальция (отравление оксалатами).¹

Адреналиновая кривая кровяного давления, соответственно ее комплексному происхождению, позволяет различать *отдельные фазы*:² первая, очень короткая сердечная фаза, состоит в крутом подъеме. Во второй фазе кривая обычно имеет *западение* (knick step), проис-

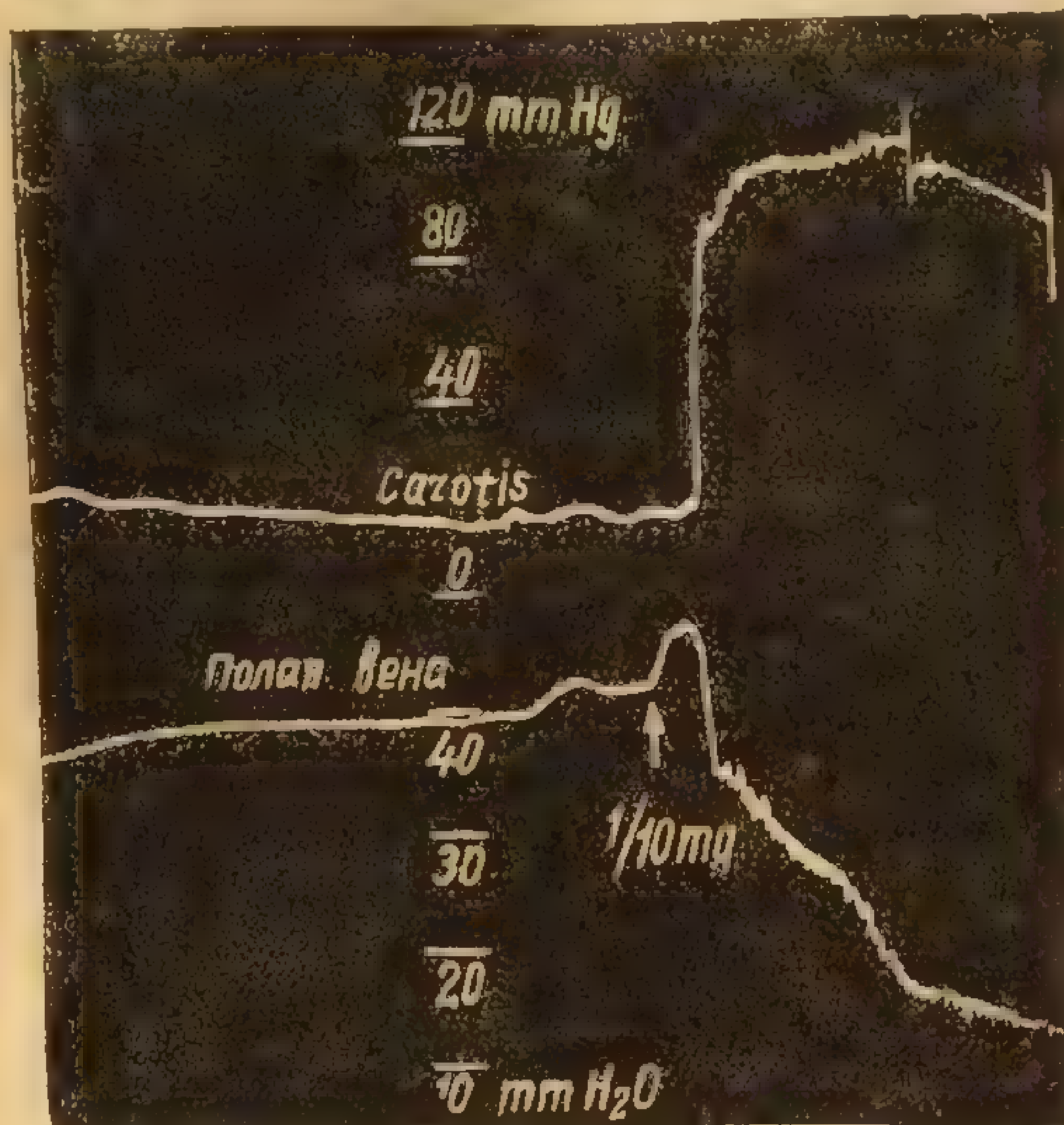


Рис. 58. Кролик; высокое венозное давление вследствие искусственно вызванной сердечной недостаточности, выключение сосудодвигательного центра.

Стрелка — инъекции 0,1 мг адреналина внутривенно (Tren-delenburg, Hormone, 1929).

рическим сопротивлением и минутный объем падает. Только когда это состояние относительной недостаточности сердца сменяется хорошим функционированием сердца, скопление крови в полых венах устраняется, давление в них и в правом предсердии падает, в то время как артериальное давление еще повышено. С ослаблением периферического сопротивления кривая кровяного давления постепенно падает до нормы (рис. 58).

¹ Ср. R. Chiari u. A. Fröhlich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 64, S. 214; Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 86; Backmann u. Lundberg, Upsals Läk. förh., 1924, Bd. 30; R. Hamet, Revue de Pharm. et de Ther., 1931, vol. 2.

² O. Schaumann, см. выше.

ходящее, вероятно, вследствие возбуждения нервов sinus caroticus, рефлекторно возбуждающих центр п. vagi и тормозящих сосудосуживающий центр. Только в третьей фазе адреналин полностью развертывает свое действие в периферических местах приложения: сильное сужение сосудов перевешивает противодействующую регуляцию — венозный обратный ток — и тем самым повышает минутный объем. Повышение давления в полостях сердца и в близких к сердцу венах естественно зависит от работоспособности сердца и должно далее повышаться, если сердце не вполне справляется с перифе-

Причина это-
зации не выя-
вляется и в
инных органах
на полном па-
ржанном живо-
для этого яда и
Предварите-
действующих,
Так действует
e. sympathici.

¹ A. Fröhlich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 64, S. 214; Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 86; Backmann u. Lundberg, Upsals Läk. förh., 1924, Bd. 30; R. Hamet, Revue de Pharm. et de Ther., 1931, vol. 2.

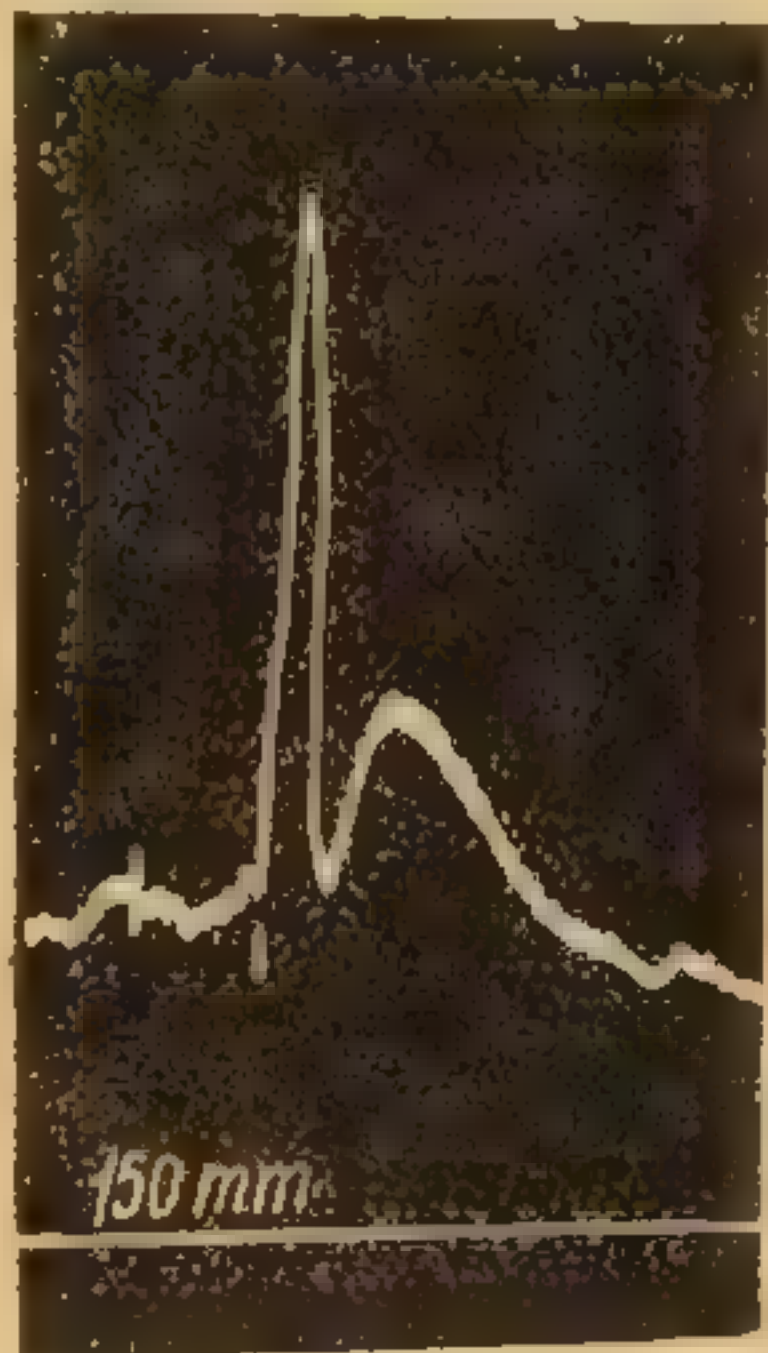
При функциональной слабости сердца, вследствие повышенного сопротивления в артериях, количество резидуальной (остаточной) крови может увеличиваться, давление в левом желудочке и предсердии может возрасти и, из-за увеличения венозного притока, может повыситься и давление в больших венах и правом предсердии. При некоторых обстоятельствах дело может даже дойти до полного отказа со стороны растянутого желудочка и до смертельной остановки сердца.

Действие адреналина на сосуды может быть отчасти усилено, отчасти заторможено большим числом ядов. К первым принадлежит кокаин и некоторые из замещающих его препаратов, которые после предварительного впрыскивания подпороговых количеств или даже после местного применения на слизистых оболочках усиливают и удлиняют сосудодвигательное действие адреналина (ср. рис. 59), равно как и вызванный адреналином мидриаз и его действие на мочевой пузырь, на кишечник и матку.¹ Большие дозы кокаина ослабляют или снимают сосудодвигательное влияние адреналина.²

Причина этой сенсibilизации не выяснена. Она проявляется и на изолированных органах и основана

не на полном параличе сосудорасширителей, так как на сенсibilизированных кокаином животных еще можно под влиянием эрготамин получить типичное для этого яда извращение действия адреналина на кровяное давление.

Предварительная дача эфедрина в дозах, без комбинации с адреналином не действующих, также сенсibilизирует холодно- и теплокровных к адреналину.³ Так действует и атропин в малых дозах, выключающий п. vagus, как антагонист п. sympathici.⁴ Большие дозы атропина, наоборот, вызывают расширение со-



а



б

Рис. 59 а и б. Кровяное давление у собаки (рентный манометр).

■ — 10% супраренина без применения кокаина; б — 5% супраренина после кокаина (по Sch a u m a n n).

¹ A. Fröhlich u. O. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910; Bd. 62, S. 159; Hatcher a. Eggleston, Journ. of Pharm., 1916, vol. 8, p. 385, a. 1919, vol. 13, p. 433; C. G. Santesson, Skand. Arch. f. Physiol., 1919, vol. 37, p. 185; O. Sch a u m a n n u. H. Langecker, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 118.

² A. Laewen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1904, Bd. 51, S. 415; G. Günther, Zeitschr. f. Biol., 1916, Bd. 66, S. 280; C. Amsler u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 85, S. 61, и H. Börner, ibid., 1916, Bd. 79, S. 218.

³ O. Sch a u m a n n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 138, S. 208.

⁴ K. Cori, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1921, Bd. 91, S. 130.

судов. Поэтому небольшая доза атропина, введенная вслед за адреналином, может повысить частоту пульса и усилить повышение давления. Большие дозы атропина, наоборот, препятствуют сужению сосудов. Повышение содержания щелочи в крови и в питающей жидкости повышает, а усиление кислой реакции ослабляет вызываемое адреналином повышение кровяного давления или превращает его в понижение.¹

Влияние солей кальция и калия на сосудистое действие адреналина пока еще не выяснено.²

Интересно далее наблюдение, что белки кровяной сыворотки, а также продукты расщепления белков могут значительно усилить влияние адреналина на кровяное давление.³ Поэтому возможно, что наличие в крови при патологических условиях, например при «бледном высоком давлении» (Volhard), белковых продуктов органов вызывает чрезмерно сильное действие адреналина, циркулирующего в крови в нормальных количествах.⁴

Сосудосуживающее действие адреналина ослабляется сосудорасширяющими средствами (кофеин и родственные ему вещества, папаверин, гистамин, холин и его эфиры), а также эрготоксином,⁵ эрготамином,⁶ иохимбином,⁷ гидрастинином⁸ и хинином.⁹ Эти вещества

¹ C. D. Snyder и соот., Amer. Journ. of Physiol., 1920, vol. 51, p. 199, и 1922, vol. 62, p. 442; F. v. Gröer u. J. Matula, Bioch. Zeitschr., 1920, Bd. 102, S. 13; I. B. Collip, Amer. Journ. of Physiol., 1921, vol. 551, p. 450.

² Ср. R. Kolm u. E. P. Pick, Pflüg. Arch., 1921, Bd. 189, S. 137; W. Salant и соот., Journ. of Pharm., 1925, vol. 25, p. 75; P. Trendelenburg, Die Hormone, Bd. I, S. 236 u. ff.

³ W. Storm v. Leeuwen u. M. v. d. Made, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 88, S. 318; Abderhalden u. Gellhorn, Pflüg. Arch., 1924, Bd. 204, S. 42, и 1924, Bd. 206, S. 151; O. Steppuhn u. Sergin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 112, S. 1; ср. H. Freund u. Gottlieb, ibid., 1922, Bd. 93, S. 92; s. Baljer, Handb. d. inn. Sekretion von M. Hirsch, Bd. 2, S. 467—856, Leipzig, P. Trendelenburg, Die Hormone, Bd. I, Springer, Berlin.

⁴ При разрушении кровяных пластинок, происходящем при свертывании крови, также образуются сосудосуживающие вещества («Die Spätgifte» Freund'a); O'Connor, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 67; H. Handovsky u. E. P. Pick, ibid., 1913, Bd. 71, S. 89; H. Freund, ibid., 1920, Bd. 86—88, u. Verh. d. D. Pharm. Ges., 1926, S. 16.

⁵ H. H. Dale, Journ. of Physiol., 1906, vol. 34, p. 163, и 1913, vol. 46, p. 291; H. H. Dale a. A. N. Richards, ibid., 1918, vol. 52, p. 110; Mc. Swiney a. Brown, ibid., 1926, vol. 62, p. 52.

⁶ E. P. Pick, zit. nach H. H. Dale u. K. Spiro, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 95, S. 337; E. Rothlin, Arch. int. de Pharmacodyn., 1923, vol. 27, p. 459, u. Rev. Pharm. Thér. Exp., 1928, vol. 1; ср. Tainter a. Burn, см. выше, p. 405, 406.

⁷ M. Raymond-Hamet, Comptes rendus Acad. Sci. 1925, vol. 180, p. 2074; Comptes rendus Soc. Biol., 1925, vol. 93; 1927, vol. 97; Comptes rendus Acad. Sci., 1932, vol. 194, p. 1529. В отличие от адреналина, повышение кровяного давления, вызванное эфедрином, питуитрином и β -тетра-гидронафтиламином, не снимается предшествующей обработкой иохимбином; рефлекс с sinus caroticus подавляется иохимбином; ср. C. Heymans u. J. J. Bouckaert, Arch. int. de Pharmacodyn., 1930, vol. 38, p. 325.

⁸ Langecker, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 118, S. 76; M. Raymond-Hamet, Comptes rendus Acad. Sci., 1927, vol. 184, p. 774.

⁹ T. Stake, Comptes rendus Soc. Biol., 1926, vol. 95; Langecker, см. выше; Raymond-Hamet, Rev. Pharm. Thér. exp., 1927, vol. 1, p. 74.

симпатич
60).
Кроме важнейш
сосуды, адренал
ды дыхания см
ния. Это адрен
мозга и в
вагусное
свести к



Рис. 60. Кровя

рецепторы, так
устраняет адр
терапевтически
ном вероятно о

Oliver
Loewi u. H
Fröhlich u.
Mellanby, u.
C. Heym
1925, vol. 30, p.
1930, vol.
Fröhlich u.
жающим кровя
skaert u.

делают симпатические усиливающие нервы невозбудимыми (рис. 60).

Кроме важнейшего в практическом отношении действия на сердце и сосуды, адреналин влияет и на дыхание, при этом периоды остановки дыхания сменяются периодами усиленного и учащенного дыхания.¹ Это адреналиновое арпоё, которое раньше объясняли сужением сосудов мозга и вызванной этим анемией дыхательного центра, так же, как и вагусное замедление сердца после адреналина, несомненно нужно свести к рефлекторному процессу, идущему через прессорные



Рис. 60. Кровяное давление у собаки, 0,1 мг адреналина до (сверху) и после (внизу) эрготамина (по Trendelenburg'у).

рецепторы, так как денервация сердечной аорты и sinus caroticus устраняет адреналиновое арпоё.² Наблюдающееся вместе с арпоё терапевтически важное возбуждение дыхания адреналином и эфедрином вероятно отвечает прямому центральному возбуждению дыхатель-

¹ Oliver a. Schäfer, Journ. of Physiol., 1895, vol. 18, p. 230; ср. O. Leewiu. H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 53, S. 213; Fröhlich u. Pick, ibid., 1913, Bd. 74, S. 92; ibid., Hugget a. Mellanby, Journ. of Physiol., 1924, vol. 59, p. 387.
² C. Heymans u. A. Ladon, Arch. int. de Pharm. et de Thér., 1925, vol. 30, p. 415; C. Heymans, J. J. Bouckaert, Journ. of Physiol., 1930, vol. 59, p. 254; C. Heymans, Kl. Woch., 1930, Bd. 9, S. 673; ср. Fröhlich u. Pick, см. выше, Об устранении адреналиновой одышки понижающим кровяное давление амилнитритом: C. Heymans, J. J. Bouckaert u. L. Dautrebande, Pflüg. Arch., 1932, Bd. 280, S. 283.

ного центра.¹ Также *агональное дыхание* может быть обусловлено временным повышением содержания адреналина в крови, так как во время предшествующей асфиксии из надпочечников вследствие возбуждения спинномозговых центров выделяется в *vv. suprarenales* больше адреналина.²

В борьбе с различными формами асфиксии особенно действительным оказалось *внутрисердечное введение адреналина*.

Кроме того, адреналин вызывает *расширение зрачка* вследствие возбуждения *dilatator pupillae*,³ аналогичного раздражению шейной части симпатического нерва. Вызывает также повышение секреции слюнных и слезных желез,⁴ а также кожных желез лягушки и жабы;⁵ атропин этой секреции не снимает. Далее, адреналин уже в малых дозах является средством, возбуждающим сокращения *беременной матки* (ср. стр. 331). *Перистальтика кишечника*, наоборот, адреналином тормозится. *Адреналиновая гипергликемия* и *гликозурия*⁶ основаны на усиленном расщеплении гликогена в печени. Огностительно соотношений между гликозурией от сахарного укола и многими другими токсическими формами гликозурии и секрецией адреналина ср. стр. 571.

Отравление адреналином. *Арпоё от адреналина* обычно является одним из первых симптомов, которые наступают после внутривенного введения *смертельной дозы* адреналина у млекопитающего. Через несколько минут после ее введения наступает смерть от паралича дыхания при *растяжении сердца* и *отеке легких*. Как правило, одновременно наступают клонические судороги, выпячивание глазного яблока с расширением зрачка, значительная секреция желез и ускорение пульса. Иногда за этими явлениями возбуждения следует стадия паралича, особенно поражающего задние конечности животного; у человека наблюдаются также *поражение почек* с альбуминурией. Смер-

¹ Voegtlin a. Wiggers, Journ. of Pharm., 1918, vol. 11, p. 168; J. Wright, Journ. of Physiol., 1930, vol. 69, p. 493; ср. C. F. Schmidt, Amer. Journ. of Physiol., 1928, vol. 84, p. 202, 242, u. Journ. of Pharm. a. Ther., 1929, vol. 35, p. 297; M. G. Mulinos a. J. Atheneos, Proc. Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1932, vol. 45, p. 269. О терапевтическом действии адреналина на дыхание: A. Bornstein, D. med. Woch., 1921, Nr. 23, и Bioch. Zeitschr., 1921, Bd. 114; далее Koch, Inaug.-Diss., Heidelberg 1922.

² J. Henderson, Brit. med. Journ., Okt., 17, 1931; особенно Sharpey-Schafer a. W. A. Bain, Roy. Soc. of Edinburgh, 1932, vol. 52, p. 139.

³ Об определении адреналина на глазу лягушки см. S. J. Meltzer a. C. I. Meltzer-Auer, Arch. of Physiol., 1904, vol. 11, p. 449; K. Wessely, Zeitschr. f. Augenheilk., 1905, Bd. 13, S. 310; R. Ehrmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 53, u. Pflüg. Arch., 1909, Bd. 129; R. H. Kahn, Pflüg. Arch., 1909, Bd. 128, S. 519. Более чувствительны глаза у млекопитающих, особенно после экстирпации верхнего шейного ганглия: H. H. Dale a. P. P. Laidlaw, Journ. of Physiol., 1912, vol. 45, p. 1; Stewart с сотр., Journ. of Pharm., 1916, vol. 8, p. 205 u. 479; 1919, vol. 13, p. 95; K. Schmidz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 103, S. 52; ibid., Poos u. Risse, 1925, Bd. 108, S. 122; O. Loewi, Wien. kl. Woch., 1907, Nr. 25, u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 59, S. 199.

⁴ Langley, Journ. of Physiol., 1901, vol. 27, p. 237.

⁵ Ehrmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 53, S. 97; Wastl, Zeitschr. f. Biol., 1921, Bd. 74.

⁶ Blum, Pflüg. Arch., 1902, Bd. 90, S. 617; Herter u. Wakeman, Virch. Arch., 1902, Bd. 169, S. 479.

тельные дозы адреналина колеблются в зависимости как от индивидуальных особенностей, так и от вида животного; у кролика и морской свинки смерть могут вызвать уже 0,05—0,2 мг на 1 кг веса при введении внутривенно и даже *per rectum*; у собаки и кошки 0,2—0,5 мг на 1 кг веса после внутривенного введения. При подкожном введении для животных смертельны гораздо более высокие дозы (10—20 мг на 1 кг веса). Внутривенное введение адреналина также вызывает более быстрые и сильные явления отравления, чем подкожное.¹ Человек, вообще, гораздо чувствительнее к адреналину, чем большинство лабораторных животных. Чрезвычайно тяжелые явления отравления наблюдались уже после внутривенного введения 0,5—1 мг. У одного больного, страдавшего базедовой болезнью, даже 0,2 мг вызвали смерть. Подкожное введение 4—8 мг, а в одном случае даже 0,5 мг, оказало чрезвычайно сильное ядовитое действие; 10 мг смертельны; известен случай, когда введение под кожу 2½ мг супраренина с новокаином вызвало смертельный исход.²

Очень интересные патологические очаговые некротические изменения аорты у животных, длительно подвергавшихся воздействию адреналина,³ вероятно, связаны не с действием адреналина на кровяное давление, а представляют результат особого влияния яда, наблюдаемого и при отравлении веществами совсем другого рода⁴ (стр. 440). Одновременное введение *холина*, по Mansfeld'у, препятствует появлению изменений в артериях.

По Lohmann'у хлористый холин снимает и все острые последствия действия адреналина, кроме гликозурии.⁵

Влияние на секрецию адреналина. Ряд уже ранее названных очень чувствительных методов делает возможным определение адреналина в крови как в норме, так и после разнообразных экспериментальных вмешательств. Поэтому можно считать твердо установленным, что кровь содержит адреналин, хотя и в малейших следах.⁶

Внутренняя секреция адреналина находится под влиянием *n. splanchnici*⁷ (рис. 61). После двусторонней перерезки *n. splanchnicorum*

¹ R. Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1897, Bd. 38, S. 99, и Sw. Vincent, Journ. of Physiol., 1897/98, Bd. 22, S. 111.

² J. Gerster, Zeitschr. f. Halskrankh., 1924, Bd. 8, S. 505; ср. A. Bornstein, D. med. Woch., 1921, Bd. 47, S. 644, u. Kl. Woch., 1922, Bd. 1, S. 1484; G. Bayer, Nebennieren, Handb. d. inn. Sekret., Bd. 2, S. 687, herausgeg. v. M. Hirsch, Verlag Kabitsch, Leipzig.

³ Josué, La presse méd., 18 nov. 1903; W. Erb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 53, S. 173.

⁴ Cp. Heubner, Erg. d. inn. Med., 1908, Bd. 1.
⁵ Mansfeld, Wien. kl. Woch., 1908, S. 1650; A. Lohmann, Pflüg. Arch., 1908, Bd. 122.

⁶ O'Connor, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 67, S. 195; P. Trendelenburg, ibid., 1915, Bd. 79, S. 154, u. H. Schlossmann, ibid., 1927, Bd. 121, S. 160—нормальное содержание адреналина в крови а. carotis меньше, чем при разведении 1 : 1—2 млрд.; ср. также H. H. Schlossmann, Verh. d. d. Pharm. Ges., 1926, S. 56.

⁷ Чебоксаров (Tscheboksaroff), Pflüg. Arch., 1910, Bd. 137, S. 59; L. Ascher, Zbl. f. Physiol., 1910, Bd. 24, S. 20; ср. также R. H. Kahn, Pflüg. Arch., 1911, Bd. 140, S. 299; O'Connor, цит. раб.; T. R. Elliot, Journ. of Physiol., 1912, vol. 44, p. 374, и 1913, vol. 46, p. 285.

содержание адреналина в крови надпочечных вен очень сильно уменьшается.¹

Раздражение п. splanchnici увеличивает содержание адреналина в крови надпочечных вен, причем увеличение отдачи из надпочечника может достигнуть относительно больших величин (в минуту у кролика 1—2 γ,² у кошки до 8—20 γ, у собаки до 50—75 γ). Происходящая благодаря более сильной отдаче адреналина утеря его в надпочечнике, как правило, быстро замещается путем нового его образования.³ Пока путь п. splanchnici не нарушен,⁴ такое же действие, как и его раздражение, имеет и возбуждение определенных бульбар-



Рис. 61.

А — кровяное давление при раздражении обоих п. splanchnici у лишенного головного мозга животного; В — тоже после удаления внутренностей кроме надпочечников; С — то же после удаления надпочечников (по Т. R. Elliott'y, Journ. of Physiol., 1905, vol. 32).

ных центров. Например, сахарный укол, произведенный в дно IV желудочка, действует только путем выделения адреналина и недействителен у животных, лишенных надпочечников.⁵

¹ G. N. Stewart a. I. M. Rogoff, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1917, vol. 10, p. 1, и Amer. Journ. of Physiol., 1919, vol. 48, p. 397.

² 1γ = 0,001 мг.

³ G. P. Drever, Amer. Journ. of Physiol., 1898, vol. 2, p. 203; Elliott, цит. раб., O'Connor, цит. раб., E. Gley et A. Quinquand, Comptes rendus Soc. Biol., 1924, vol. 91, p. 1128; B. A. Houssay et E. A. Molinelli, Rev. Soc. argent. biol., 1927, vol. 3, p. 509; далее L. Ascher, Zeitschr. f. Biol., 1912, Bd. 58, S. 274, и Pflüg. Arch., 1916, Bd. 166.

⁴ Cp. Elliott, цит. раб.; Stewart a. Rogoff, Journ. of exp. Med., 1919, vol. 26, p. 613, и Amer. Journ. of Physiol., 1920, vol. 51, p. 484.

⁵ A. Mayer, Comptes rendus Soc. biol., 1906, vol. 60, p. 1123; R. H. Kahn, Pflüg. Arch., 1909, Bd. 128, S. 519; 1912, Bd. 144, S. 396; 1912, Bd. 146, S. 378;

Вмешательства, вызывающие психическое возбуждение,¹ раздражения чувствительных нервов, привязывание к станку, переохлаждение (операционная адреналинемия), мышечная работа,² наркоз, асфиксия³ также вызывают повышение выделения адреналина. Шоковые состояния (вызванные гистамином, пептоном, меньше анафилаксией) ведут к выделению адреналина,⁴ которое иногда может противодействовать поражению капилляров и падению кровяного давления. Поэтому такие последствия шока, как сгущение крови от гистамина вследствие отдачи жидкости в ткани, особенно сильно выражены на животных без надпочечников; сюда же относится и наблюдавшееся при ожогах и инфекционных заболеваниях⁵ выделение адреналина.⁶

Из многочисленных соотношений других органов внутренней секреции с надпочечниками укажем на усиление секреции адреналина

далее Kahn и Starkenstein, *ibid.*, 1911, Bd. 139, S. 181; A. Jarisch, *ibid.*, 1914, Bd. 158, S. 478; P. Trendelenburg, *ibid.*, 1923, Bd. 201, S. 39; ср. далее E. A. Molinelli, La secrezion de adrenalina (Секреция адреналина), Buenos Aires 1926; там же приведена литература.

¹ W. B. Cannon a. D. de la Paz, *Amer. Journ. of Physiol.*, 1911, vol. 28, p. 64; Elliot, см. выше; Kellaway, *Journ. of Physiol.*, 1919, vol. 53, p. 211; Stewart a. Rogoff, *Journ. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1911, vol. 8, p. 479, и E. A. Hartmann с corp., *Amer. Journ. of Physiol.*, 1923, vol. 64, p. 1, и 1922, vol. 59, p. 463.

² S. Vincent, *Quart. Journ. of exp. Physiol.*, 1925, vol. 15, p. 319; Cannon a. Britton, *Amer. Journ. of Physiol.*, 1927, vol. 79, p. 433; P. Trendelenburg, *Die Hormone*; G. Bayer, *Handb. d. inn. Sekretion*; Molinelli, см. выше.

³ T. R. Elliot, *Journ. of Physiol.*, 1912, vol. 44, p. 374; E. Starkenstein, *Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1912, Bd. 10, S. 78; F. A. Hartmann с corp., *Amer. Journ. of Physiol.*, 1923, vol. 64, p. 1; Houssay a. Molinelli, *ibid.*, 1926, vol. 76, p. 538; Stewart a. Rogoff, *Journ. of Pharm.*, 1922, vol. 19, p. 59; 1919, vol. 13, p. 513; *Amer. Journ. of Physiol.*, 1922, vol. 62, p. 93; H. Schlossmann, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1927, Bd. 121, S. 160; J. Fuji, *ibid.*, 1928, Bd. 133, S. 242; F. Eichholtz, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, Bd. 99, S. 172; K. Schmidzu, *ibid.*, 1924, Bd. 103, S. 52, и 1924, Bd. 104, S. 254; A. L. Tatum, *Journ. of Pharm.*, 1922, vol. 20, p. 385; J. H. Burn a. H. H. Dale, *Journ. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1913, vol. 6, p. 447; S. Glaubach u. E. P. Pick, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1925, Bd. 110, S. 212; R. Hunt, *Journ. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1926, vol. 28, p. 387; R. Hunt a. Renshow, *ibid.*, 1925, vol. 25, p. 315; vol. 29, p. 17; vol. 35, p. 99; vol. 37, p. 193; Simonart, *Arch. int. de Pharm. et de Thér.*, 1928, vol. 34, p. 15; Houssay a. Molinelli, *Amer. Journ. of Physiol.*, 1926, vol. 77, p. 184; Feldberg u. Minz, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1931, Bd. 163, S. 66, и 1932, vol. 165, p. 261.

⁴ H. H. Dale, *Brit. Journ. of Path.*, 1920, vol. 1, p. 103; Hellaway a. Cowell, *Journ. of Physiol.*, 1923, vol. 57, p. 82; Burn a. Dale, *ibid.*, 1926, vol. 61, p. 185; Molinelli, *цит. раб.*; J. La Barre, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1926, Bd. 113, S. 368, а также Houssay et Molinelli, *цит. раб.* Более позднюю литературу см. у Feldberg u. Schiff, *Histamin etc.*, Berlin 1930, изд. Springer, и у I. Szzygielski, *Arch. f. exp. Path.*, 1932, Bd. 166, S. 319.

⁵ H. Pfeiffer, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, 1919, Bd. 10, S. 1; F. A. Hartmann с corp., *Amer. Journ. of Physiol.*, 1916, Nr. 78, p. 47.

⁶ F. Luksch, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1911, Bd. 65, S. 161, и Virch. *Arch.*, 1917, Bd. 232, S. 290; A. Porak, *Journ. of Physiol. et Path. génér.*, 1919, vol. 18, p. 95; Molinelli, *цит. раб.*

при инсулиновой гипогликемии, а также на аналогичное действие экстракта задней доли гипофиза.¹

Выделение адреналина вызывается, кроме того, многими фармакологическими средствами, а именно — судорожными ядами, как, например, стрихнином, пикротоксином, никотином, кониином, сантонином, камфорой, кофеином, холином и родственными ему веществами,² но также и атропином,³ физостигмином,⁴ тетрагидронафтиламином,⁵ а у кошек — морфином.⁶

Увеличение выделения адреналина вследствие психического возбуждения установлено было сначала Cannon и D. de la Paz⁷ на кошках, у которых вызывали приступы ярости приближением собаки, причем было установлено содержание адреналина в крови нижней поллой вены. Одновременно можно было наблюдать и вызванное адреналином расширение зрачка и увеличение частоты сердечных сокращений. Эти явления отсутствуют или слабо выражены после выключения надпочечников. Вопрос о том, носит ли секреция адреналина, несомненно участвующего в поддержании и регуляции нормальной возбудимости периферического симпатического сосудистого аппарата, характер постоянной секреции, поддерживающей его концентрацию в крови, до сих пор не решен.⁸ При обычных условиях у кролика надпочечники отдают едва ли 0,25 миллионных грамма в минуту на 1 кг веса — количество, лежащее ниже порога раздражения, вызывающего повышение кровяного давления.⁹ Повидимому адреналин выбрасывается надпочечником не непрерывно, а периодически и при определенных условиях,¹⁰ причем очевидно может играть роль также ферментативное отщепление его от недейтельных самих по себе комплексов. Во всяком случае

¹ H. Poll, Med. Kl., 1925, Bd. 21, S. 1717; R. H. Kahn, Pflüg. Arch., 1929, Bd. 212, S. 54; Kahn u. F. T. Münzer, ibid., 1927, Bd. 217, S. 521; Cannon с сотр., Amer. Journ. of Physiol., 1924, vol. 69, p. 46; Molinelli, Poos u. Risse, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 112, S. 176; J. Abé, ibid., 1924, Bd. 103, S. 73; C. F. a. G. T. Cori, Journ. of biol. Chem., 1927, vol. 74, p. 473; J. H. Burn a. H. F. Marks, Journ. of Physiol., 1925, vol. 60, p. 131. О задней доле гипофиза см., в частности, G. Fritz, Pflüg. Arch., 1928, Bd. 220, S. 101; далее Voegtlin с сотр., Journ. of Pharm., 1925, vol. 25, p. 137; Burn, Journ. of Physiol., 1925, vol. 57, p. 318.

² См. стр. 571, прим. 3, и стр. 258; также 621. Glaubach u. Pick, см. выше; Feldberg u. Münz, см. выше; R. Hunt, см. выше.

³ Stewart u. Rogoff, см. выше; Houssay u. Molinelli, см. выше.

⁴ Elliot, см. выше; Stewart u. Rogoff, Journ. of Pharm., 1921, vol. 17, p. 227; Houssay u. Molinelli, см. выше; М. Чебоксаров (M. Czeboksaroff), Pflüg. Arch., 1910, vol. 137, p. 69; см. также многочисленные исследования из Института Satake в Tohoku, Journ. of exp. Med., 1925, vol. 4/5, и 1926, vol. 8, и 1927, vol. 9.

⁵ Elliot, см. выше; Eichholtz, см. выше; Stewart u. Rogoff, см. выше; Cramer, Quart. Journ. of exp. Physiol., 1923, vol. 93, suppl. Bd. 93.

⁶ Elliott, см. выше; Stewart u. Rogoff, Journ. of Pharm., 1929, vol. 19, p. 59, и Amer. Journ. of Physiol., 1922, vol. 63, p. 93; Crowden a. Pearson, Journ. of Physiol., 1928, vol. 65, p. XXXII.

⁷ Cannon a. D. de la Paz, Amer. Journ. of Physiol., 1911, vol. 28, p. 64.

⁸ R. H. Kahn, Pflüg. Arch., 1911, Bd. 140, S. 209; R. G. Hoskins u. McClure, Amer. Journ. of Physiol., 1912, vol. 30, p. 192; W. Trendelenburg, Zeitschr. f. Biol., 1914, Bd. 63, S. 155; H. C. Bazett, Journ. of Physiol., 1920, vol. 53, p. 320; P. Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 79, S. 153, u. Zbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh., 1921, Nr. 7 u. 8; Stewart a. Rogoff, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1919, vol. 13, и 1917, vol. 10, p. 1; C. Schneider, Bioch. Zeitschr., 1922, vol. 133.

⁹ P. Trendelenburg u. K. Fleischbauer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1913, Bd. 1, S. 369.

¹⁰ W. B. Cannon, Amer. Journ. of Physiol., 1931, vol. 98, p. 447.

достоверно, что у животных, лишенных надпочечников, возбудимость концевых симпатических аппаратов понижена¹ и что после полного удаления мозгового вещества надпочечников развивается уменьшение тонуса сосудодвигательного аппарата, равно как наблюдается уменьшение его способности приспособляться к повышенным требованиям.²

Наряду с этой важной, хотя и не жизненно необходимой задачей поддержания возбудимости рабочих органов, связанных с периферическими окончаниями симпатической системы, вещество надпочечников, повидимому, имеет отношение к изменениям пигмента кожи, особенно у человека, так как исключение надпочечников или заболевание их мозгового вещества ведет к увеличению пигментации кожи.³ Предполагают, что обмен пигментов, изменяющийся также и при заболеваниях гипофиза (retinitis pigmentosa, изменения пигментации при беременности, депигментация при опухолях гипофиза) зависит от гипофиза, который как гормональная железа стоит выше надпочечника,⁴ причем разрушение гипофиза вызывает далеко идущую атрофию надпочечников.⁵

Кора надпочечников. После двусторонней экстирпации надпочечников некоторое время сохраняется еще возможность повысить кровяное давление раздражением п. splanchnici. Спустя некоторое время, продолжительность которого разными авторами определяется различно, довольно внезапно развивается картина болезни, ведущая животное в несколько часов к смерти при явлениях общей прострации, резкого падения температуры, быстрого снижения количества сахара крови и падения кровяного давления. Смерть обычно наступает от паралича дыхания; на высоте развития указанных явлений, как правило, наступает увеличение частоты дыхания вдвое и втрое. Часто наблюдается сгущение крови,⁶ представляющее поразительное, пока необъясненное явление; оно может развиваться и независимо от часто наблюдаемых при эпинефрэктомии симптомов, каковы рвота (у собак), поносы (у кроликов), недостаточное восприятие воды или гипервентиляция, которые уже рассматривались как причины изменения концентрации крови.

Животные, лишенные надпочечников, очень чувствительны ко многим вредностям. Бактериальные инфекции и бактериальные яды легче повреждают их, чем других животных. Эпинефрэктомизированное животное приблизительно раз в тридцать чувствительнее, чем нормальное,⁷ и по отношению к другим ядам, например, адреналину,⁸ флоридзину,⁸ гистамину.

¹ C. G. W i n k i n, Amer. Journ. of Physiol., 1922, vol. 60, p. 1; C o o m b s, ibid., 1925, vol. 72, p. 200; G. N o g a k i, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 103, S. 147; A. B i a s o t t i, Rev. süd-amer. Med., 1931, Bd. 2, S. 801, zit. nach Ber. über ges. Physiologie, 1932, Bd. 62, S. 754.

² H o u s s a y a. L e w i s, Amer. Journ. of Physiol., 1923, vol. 70, p. 512; K e l l a w a y a. C o w e l l, Journ. of Physiol., vol. 57, p. 82.

³ См. предыдущ. примеч. (3).

⁴ B. Z o n d e k u. H. K r o h n, Kl. Woch., 1932, S. 1293.

⁵ A s c o l i c c o t r., цит. по Z o n d e k и H. K r o h n, см. выше.

⁶ G r a d i n e s c u, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 152, S. 187; D a l e, K e l l a w a y a. C o w e l l, Journ. of Physiol., 1922, vol. 56, p. 20.

⁷ H. D a l e, Brit. Journ. of exp. Path., 1920, vol. 1, p. 103; B u r n a. D a l e, Journ. of Physiol., 1926, vol. 61, p. 185; B a n t i n g a. G a i r n s, Amer. Journ. of Physiol., 1926, vol. 77, p. 100.

⁸ O. S c h w a r z, Pflüg. Arch., 1910, Bd. 134, S. 259; R. H. K a h n, ibid., 1912, Bd. 144, S. 251, 396; J o s s e r a n d, Thèses de Paris, 1904, zit. O b r e, Comptes rendus Soc. Biol., 1923, vol. 88, p. 585. Больные аддисоновой болезнью особенно чувствительны к адреналину.

Повидимому имеется и понижение выносливости к кураре, вератрину, морфию, инсулину, белкам и пептону, змеиному яду.¹ В крови, мышцах и лимфатических узлах животных, лишенных надпочечников, можно найти сильно действующие яды;² так, в крови лягушек обнаруживается сердечный яд,³ подобный холину.

Данные секции животных, погибших при острых или подострых явлениях, наблюдаемых при исключении надпочечников, представляют мало характерные изменения в органах; гиперемии всех брюшных внутренностей, иногда язвы в желудке и кишечнике, дегенеративные изменения клеток почечного эпителия и центральной нервной системы, но прежде всего — атрофию печени, иногда усеянной кровоизлияниями. Лимфатические железы обычно очень увеличены, что является типичной анатомической находкой у погибших от аддисоновой болезни.⁴

Животные быстро погибают после удаления надпочечников, но они могут еще долго жить, если оставлены небольшие кусочки ($1/4$ — $1/8$) коры этих органов.⁵ Доказано, что значение надпочечников для поддержания жизни основано не на секреции адреналина, а на *своих* *важных для сохранения жизни функциях*. Необходимость для жизни коркового вещества доказывают удачные попытки⁶ с помощью инъекций не содержащих адреналина экстрактов из коры надпочечников не только поддержать жизнь и устранить симптомы выпадения у эпинефректомированных животных, но также и провести удачное лечение с помощью таких экстрактов больных аддисоновой болезнью.⁷ Заслуживает внимание то, что такие экстракты, подобно опухолям надпочечников, могут оказывать вирилизующее действие (ср. стр. 326).

Близкая связь между *корой надпочечника* и *половыми органами* доказывается, между прочим, и тем, что после удаления надпочечников⁸ течка у крыс тормозится, а у мышей наступает атрофия половых

¹ J. T. Lewis, Amer. Journ. of Physiol., 1923, vol. 70, p. 506; W. J. M. Scott, Journ. of exp. Med., 1923, vol. 38, p. 543.

² Langlois et Abelous, Arch. de Physiol., 1892/93; Langlois, Comptes rendus Soc. biol., 1893, vol. 50, p. 444; ср. Langlois, Les capsules surrénales, Paris 1897, и Brown Séquard, см. выше.

³ O. Loewi u. Gottwert, Pflüg. Arch., 1914, Bd. 158, S. 29.

⁴ Ср. G. Bayer, Hdb. d. inn. Sekretion von M. Hirsch, Leipzig, у Kabitsch'a, Bd. II; там же указана литература.

⁵ A. Bornstein u. H. Gremels, Virch. Arch., 1925, Bd. 254, S. 409.

⁶ Haberer u. Stoerk, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1918, Bd. 6, S. 1; Wislocki a. Crowe, Bull. Hopkins Hosp., 1924, vol. 35, p. 187; H. L. Jaffe, Journ. of exp. Med., 1927, vol. 45, p. 587; Zwermer, Amer. Journ. of Physiol., 1927, vol. 79, p. 641. Более старую литературу см. Biedl, Innere Sekretion (Внутренняя секреция), изд. Urban u. Schwarzenberg, 1916.

⁷ F. A. Hartmann, Proc. of the Soc. of exp. Biol. a. Med., 1927, vol. 25, p. 69; ср. Hartmann a. Brownell, Amer. Journ. of Physiol., 1931, vol. 97, p. 530; Swingle a. Pfiffner, ibid., 1931, vol. 98; см. также Rowntree, Greene, Swingle a. Pfiffner, Journ. Amer. Med. Assoc., 1931, vol. 96, p. 231.

⁸ Метод полного удаления надпочечников у крыс дал 100% смертельных исходов приблизительно через 12 дней; см. P. Schultzer, Journ. of Physiol.,

Эксперимента.

большие дозы гор
которого еще

33, vol. 84. Опыт

нажены в яичник

старых недель на

за работа; переса

вещество, не со

231e). W. H.

33, vol. 114.

S. J. Mar

Anderson a.

an, Journ. of E

1925, Bd. 163, S.

Klein, 1931

при аддисоновой

G. Kühli,

F. A. Ha

33, vol. 98, p.

335.

A. E. K

E. C. K

органов; с другой стороны, во время течки или после кастрации развивается гипертрофия коры. Но прежде всего и яснее всего тесная связь между корой надпочечника и половыми железами¹ выявляется наступлением *генерализованного вирилизма* (*hirsutismus* — «ребенок Геркулес») при опухолях коры. Очищенный экстракт дает еще миллоновскую и ксантопротеиновую реакцию, но не дает биуретовой пробы. На кошек он действует и при введении *per os*. Этот гормон коры надпочечника, известный под именем *кортина*, а раньше *интерренина*, в водном растворе не стоек и разрушается уже при кратковременном кипячении. Раствор его в бензоле или эфире может храниться неопределенно долгое время.

Kühn² впервые показал, что внутривенное введение водной вытяжки надпочечников у лишенных этих желез морских свинок устраняет легкую утомляемость скелетных мышц. Hartmann с сотрудниками,³ Goldzieher,⁴ Pfiffner и Swingle⁵ дальнейшей очисткой получили вещества, препятствующие падению температуры у животных, лишенных надпочечников, остановке роста у молодых животных, атрофии мышц и, повидимому, падению сопротивляемости инфекциям. В случаях аддисоновой болезни с помощью инъекции экстракта долгое время поддерживается жизнь. Способность больного к мышечной работе увеличивается во много раз. По Köhler'у,⁶ не содержащие адреналина экстракты надпочечников значительно повышают основной обмен, причем оказываются действительными в случаях *myasthenia gravis* и *asthenia* при подкожном применении, менее надежно действуя при внутреннем.

Экспериментальный и клинический опыт показал, что только большие дозы гормона надпочечников — *кортина* (химическое строение которого еще не изучено несмотря на то, что Kendall⁷ полу-

1935, vol. 84. Опыты с пересадкой на самках крыс, у которых надпочечники пересажены в яичники, показали, что после преходящей слабости в течение трех-четырех недель наступает совершенно нормальное поведение и хорошая мышечная работа; пересаженные надпочечники содержали только перерожденное мозговое вещество, не содержали адреналина, но зато содержали здоровую кору (D. J. Ingle). W. H. Hales and G. M. Hasland, Amer. Journ. of Physiol., 1936, vol. 114.

¹ S. J. Martin and Kroc, Amer. Journ. of Physiol., 1933, vol. 105, p. 71; Anderson and Kennedy, Journ. of Physiol., 1933, vol. 77, p. 159; Wyman, Journ. of Physiol., 1928, vol. 85, p. 414; cp. L. Asher, Bioch. Zeitschr., 1925, Bd. 163, S. 176; C. Müller, Endocrinologie, 1931, Bd. 8, S. 5; ibid., O. Klein, 1931, Bd. 9, S. 401. Об удачном лечении расстройств менструации при аддисоновой болезни cp. Thaddeus, Zbl. f. Gynäkologie, 1935, Nr. 21.

² G. Kühn, Pflüg. Arch., 1928, Bd. 215, S. 277; Kl. Woch., 1926, S. 1491.

³ F. A. Hartmann, Pr. of the Soc. for exp. Biol. and Med., 1927, vol. 25, p. 69; cp. Hartmann and Brownell, Amer. Journ. of Physiol., 1931, vol. 97, p. 360; Hartmann and Brownell, Amer. Journ. of Physiol., 1931, vol. 97, p. 530.

⁴ M. Goldzieher, Kl. Woch., 1928, Bd. 1124; cp. The Adrenals, N. Y., The Mac Millan Co., 1929; cp. также F. G. Banting and Gairns, Amer. Journ. of Physiol., 1926, vol. 77, p. 100; Marine and Baumann, ibid., 1927, vol. 81, p. 86; Rogoff and Stewart, ibid., 1928, vol. 84, p. 649.

⁵ W. W. Swingle and J. J. Pfiffner, Amer. Journ. of Physiol., 1931, vol. 98, p. 144; ibid., 1931, vol. 97, p. 566, и Endocrinology, 1931, vol. 15, p. 1, 335.

⁶ A. E. Köhler, Science (N. Y.), 1931, vol. 2, p. 78; цит. по Ber. über ges. Physiol., 1932, Bd. 64, S. 52.

⁷ E. C. Kendall, Journ. of biol. Chem., 1933, vol. 100. LVI, и Proc. Staff.

чил кристаллический продукт из деятельных экстрактов коры) могут спасти больных аддисоновой болезнью. Функциональное выпадение коры надпочечников связано с изменением водного обмена,¹ вероятно, вследствие утраты тканями и кровью ионов натрия или поваренной соли. Ткань и кровь теряют жидкость, вследствие чего падает и объем крови, в то время как ангидремия, число эритроцитов, а также количество мочевины, остаточного азота и содержание кальция возрастают.² Эти факты объясняют, почему наряду с большими дозами кортина и большие дозы поваренной соли поразительно благоприятно действуют на лишенных надпочечника животных и на больных аддисоновой болезнью. Дело в том, что благодаря разности осмотического и онкотического давления, вследствие приема соли, депо тканевой жидкости снова наполняются, и органы иногда становятся поразительно работоспособными;³ таким образом экономится вообще необходимый кортин. Так как в случаях аддисоновой болезни доказано наличие регрессивных изменений в хромофильных клетках и уменьшение гонадотропных гормонов в передней доле,⁴ то и лечение аддисоновой болезни кортином и поваренной солью комбинируют с назначением хорошо действующих гормонов передней доли; например, вместе с 6 мг кортина дают 8—14 г поваренной соли и 0,3 см³ экстракта передней доли в день.⁵

Pfiffner'y, Swingle и Vars'y⁶ удалось с помощью хорошо действующих экстрактов коры сохранить жизнь собакам, лишенным надпочечника в течение более двух лет; однако действительность средства при пероральном введении составляет только 8% по сравнению с подкожной инъекцией.

За собачью единицу (dog-unit., D. U.) пока принимают то наименьшее действующее количество кортина, которое при ежедневной даче на килограмм веса в состоянии сохранить собаку, лишенную обоих надпочечников, в течение 7—10 дней при нормальных жизненных условиях (без потери веса и повышения остаточного азота). 1 г бычьего надпочечника содержит приблизительно 1—2 таких собачьих единиц.⁷

Meetg. Mayo, 1933, Cl. 8, p. 392. Об определении действительности экстрактов надпочечников, кроме уже упоминавшейся литературы, см. Magistris, Bioch. Zeitschr., 1932, Bd. 248, S. 39, и Klin. Woch., 1932, S. 1384; Reiss и сопр., Klin. Woch., 1934, Bd. 146.

¹ Swingle и сопр., Amer. Journ. of Physiol., 1934, vol. 107, p. 259, и 1934, vol. 108; p. 428.

² S. W. Britton a. H. Silvette, Amer. Journ. of Physiol., 1934, vol. 107, p. 205; см. также S. Othra, Pflüg. Arch., 1932, Bd. 321, S. 222; о влиянии на содержание холестерина в крови см. I. Kühnau, Bioch. Zeitschr., 1933, Bd. 259, S. 301, и M. Reiss a. P. Herzog, Endocrinology, 1932, vol. 10, p. 401.

³ R. F. Loebl, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1933, vol. 30, p. 808, a. 1933, vol. 31, p. 130; также G. A. Harrop, с сопр., Journ. of Amer. med. Assoc., 1933, vol. 100, p. 1850; ср. R. Rigler, Medizin u. Chemie, 1934, Bd. II, S. 156; там же указана литература.

⁴ S. I. Martin, Amer. Journ. of Physiol., 1932, vol. 100, p. 180; подробно указана литература у E. I. Kraus, Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 1927, Bd. 78, S. 282, и Klin. Woch., 1934, S. 487.

⁵ R. M. Wilder, Proc. Staff. Meetg. of the Mayo Clinic, 1934, vol. 9, Nr. 46.

⁶ Pfiffner, Swingle a. Vars, Journ. of biol. Chem., 1934, vol. 104, p. 701, a. Amer. Journ. of Physiol., 1934, vol. 108, p. 144.

⁷ Perla a. Gottesmann, Proc. Soc. Biol. a. Med., 1931, vol. 28,

Аскорбинов
является прои
кулы:

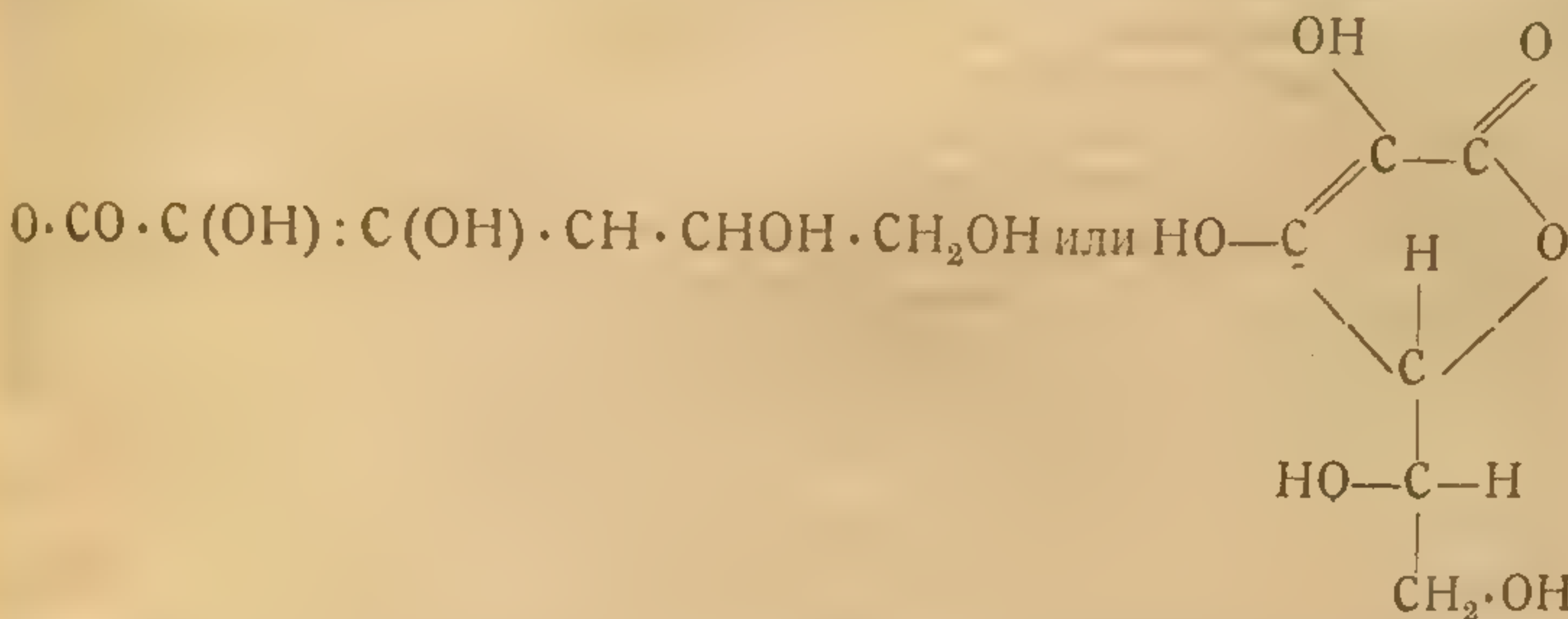
0.50.С(0)

Ее добывае
перец, Сар
маты), а
иновая к
в воде, ху
держит ок
деленных
с междуна
препарата
тической
нужно дав
внутривен
аскорбино
Внутривен
излечивает
няются пр
Аскорбино
первитами

Р. 1024, а.
Soc. exp. Bi
1 A. v.
D. med. Wo
37 Г. М

Кроме кортина Szent-Györgyi¹ недавно выделил из коры надпочечника еще кристаллическое вещество — аскорбиновую кислоту, близкую к гексуроно-вой кислоте, соответствующую также и противоцинготному витамину С, и предохраняющее в дозе в 1 мг в день морских свинок, не получающих витамина С, от цинги. Ткань коры содержит приблизительно столько же этого вещества, сколько мозговое вещество содержит адреналина. Эта кислота является очень сильным восстановителем. В качестве переносчика водорода она способствует окислению пигмента, а у больных (с явлениями избыточной пигментации *) вызвать его обратное развитие, не улучшая, однако, остальных явлений, связанных с недостаточностью надпочечников (ср. сказанное об образовании пигментов при выпадении функции мозгового вещества надпочечников, стр. 573).

Аскорбиновая кислота ($C_6H_8O_6$), не сложная по своему составу, является производным сахаров, как это видно из следующей формулы:



Ее добывают в больших количествах из плодов паприки (красный перец, *Capsicum annuum*) и других растений (лимоны, апельсины, томаты), а также получают и синтетически. Кристаллическая аскорбиновая кислота имеет точку плавления около 190° , легко растворима в воде, хуже в спирте и ацетоне и нерастворима в эфире; 1 г ее содержит около 20 000 международных антискорбутных единиц, определенных на больных цынгой морских свинок путем сравнения с международным стандартным препаратом; 0,05 мг стандартного препарата представляют собой международную единицу. С терапевтической целью аскорбиновую кислоту (витамин С), как и кортин, нужно давать только большими дозами, причем парэнтеральное или внутривенное введение нужно предпочитать пероральному, так как аскорбиновая кислота разрушается в желудочно-кишечном канале. Внутривенное введение в количествах 0,05 г один или два раза в день излечивает цынгу в кратчайший срок; 0,15—0,2 г успешно применяются при геморрагическом диатезе, morbus maculosus Werlhofii. Аскорбиновая кислота быстро выводится почками и не вызывает гипервитаминоза.

р. 1024, а. Harrop, Pfiffner, Swingle а. Weinstein, Proc. Soc. exp. Biol., 1932, vol. 29, p. 449.
¹ А. v. Szent-Györgyi с сотр., Nature, 16 apr. а. 7 may 1932; ibid. D. med. Woch., 1932, S. 852.

Уже давно поднятый вопрос о том, может ли кора надпочечника повысить сопротивляемость организма и по отношению к бактериальным инфекциям и интоксикациям, — в последнее время многократно исследовался при дифтерийной интоксикации. Повидимому отравление дифтерийным токсином морских свинок и заболевание дифтерией детей иногда удачно поддаются лечению, если одновременно с препаратами коры дают и витамин С (аскорбиновую кислоту);¹ по Thaddea, Ebel и Mautner, дело, главным образом, в неспецифической защите сердца от потери гликогена и в замедлении связывания токсина сердцем. Одна аскорбиновая кислота (см. стр. 577) или не действует, или же ее защитное действие сомнительно.

Препараты коры надпочечника известны под названием кортина (Cortin), кортигена (Cortigen), панкортекса (Pancortex), эйкортон (Eucorton), интерреналина (Interrenalin), эшатина (Eschatin) и т. д.

Препараты витамина С выпущены под названием цебиона (Cebion), кантана (Cantan), редоксона (Redoxon), прескорбона (Präscorbon).

Терапевтическое применение адреналина. Терапевтическое применение адреналина основано на его энергичном действии на сердце, а также на его замечательном действии на сосуды. Это одно из самых действительных средств для того, чтобы почти мгновенно устранить недостаточность кровообращения, прежде всего тогда, когда ее главной причиной является недостаточность сосудов. При таком коллапсе вазомоторов адреналин превосходит все другие аналептические средства, потому что быстро и путем прямого воздействия на артерии, капилляры и вены возвращает кровь в большие вены и сердце. При внутривенном введении адреналина в терапевтических дозах (доза 0,05—0,2 мг) возрастает минутный объем, наполненные вены и правое сердце опорожняются, и упавшее артериальное давление опять поднимается. Этим устраняется опасность коллапса, вызываемого состоянием сосудов или «минус декомпенсации» (низкое кровяное давление, плохое наполнение шейных вен, цианоз конечностей и туловища). Более высокие дозы могут, особенно при слабом сердце, быть опасными и вызвать внезапную остановку сердца.

Даже после полного расслабления вследствие центрального паралича сосудов, можно восстановить их тонус, особенно сосудов области п. splanchnici, благодаря чему на время действия адреналина распределение крови снова возвращается к норме, хотя паралич центров и продолжается. Утерянный центральный тонус на некоторое время заменяется повышенным периферическим (рис. 62). Перемещение крови при сосудистом коллапсе (с временным возвращением к нормальному ее распределению *) поддерживается еще и тем, что кишечные сосуды и в норме гораздо легче реагируют на адреналин сужением, чем сосуды кожи и мышц. Так как адреналин одновременно является могущественным средством, возбуждающим деятельность

¹ Bamberger u. Wendt, Kl. Woch., 1935, S. 846; G. Thaddea, ibid., 1935, S. 1275; A. Ebel, H. Mautner, Wien. kl. Woch., 1936, S. 464; P. J. Hanzlik a. B. Terada, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1936, vol. 56, p. 269.

Кардиограмма

Давление в сонной

Давление в правой
предсердии

Рис. 62. Кардиопаралича сосудов
каина в про-
а. carotis повы-
сердце повышает

кора (на 1 л
nalinum hydri
Адреналин
шимся стриф
мягче и мен
внутривенно

Kretsch
также опыты о
S. 183.
P. Tre
K. Uge
Lasch
Leipzig, D
1930, S. 1789

сердца, то он был бы идеальным веществом для борьбы со слабостью кровообращения, не будь его действие так кратковременно. Все же результат действия, особенно при *ослабленном* кровообращении и на охлажденных животных держится сравнительно долго. Недопустимы попытки компенсировать кратковременность действия адреналина увеличением его дозы вследствие уже упомянутых, а также приводимых ниже причин. Слишком интенсивное повышение давления может быть опасно для сердца, стоящего на границе своей функциональной способности. Иногда наблюдаются бледность, головокружение и тошнота, обморочное состояние, полный (напряженный) и замедленный пульс, позже сильное ускорение пульса. В противоположность этому, удается в течение нескольких часов поддерживать ¹ кровообращение *повторным внутривенным введением малых доз адреналина — 0,1 мг — или же длительным внутривенным вливанием адреналина в физиологическом растворе поваренной соли или в растворе виноградного са-*



Рис. 62. Кардиограмма: давление в а. carotis и в правом предсердии кошки после паралича сосудодвигательного центра, вызванного впрыскиванием новокаина в продолговатый мозг. Длительным вливанием адреналина давление в а. carotis повышается с 45 до 120 мм Hg, ненормально низкое давление в предсердии повышается, пульсовый объем и частота сокращений сердца сильно увеличиваются (Rühl, по Trendelenburg²).

хара (на 1 л стерильного раствора поваренной соли 0,5—1 мг Adrenalinum hydrochloricum вливают в течение четверти часа в вену).

Адреналин можно заменить более стойким и хорошо стерилизующимся стрифноном³ или же подобным адреналину, но действующим мягче и менее ядовитым для сердца симпатолом,⁴ применяемым внутривенно в дозах в 0,06 мг.

¹ Kretschmer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1907, Bd. 57, S. 423; ср. также опыты отравления животных мышьяком, Holzbach, ibid., 1912, Bd. 70, S. 183.

² P. Trendelenburg, Med. Klin., 1929, Nr. 41.

³ K. Urban, Zbl. f. Chir., 1924, Nr. 8.

⁴ Lasch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 124, S. 231; P. Trendelenburg, D. med. Woch., 1930, S. 1987; Hochrein, Münch. med. Woch., 1930, S. 1789; ibid., Tainter, Journ. Pharmac., 1930, vol. 40, p. 43.

Точно так же и в случаях *недостаточности сердца*, благодаря своему положительно инотропному действию на сердечную мышцу (повышение изометрического максимума напряжения), адреналин может очень быстро справиться со слабостью сердца, сделать сердце более стойким по отношению к ядам (хлороформ и др.), устранить расширение сердца, поднять упавший минутный объем и понизить поднявшееся давление в предсердии (см. рис. 58). Однако у постели больного и именно тогда, когда имеется не только поражение сосудов, но и повреждение сердца, адреналин должен применяться с *величайшей осторожностью*.

Отрицательные стороны действия адреналина, как уже указывалось, заключаются как раз в том, что благодаря одновременному увеличению числа сокращений и повышению сопротивления, от недостаточного сердца требуется рабочая перегрузка, с которой оно иногда больше уже не в силах справиться; мерцание желудочков и растяжение сердца ведут тогда к полной его остановке. Далее нужно указать на отмечавшуюся уже ранее опасность применения адреналина при коронарном склерозе, а равно и *во время хлороформного наркоза*.

При этом следует иметь в виду указания на возможность противодействовать вредному действию в первом случае путем *одновременного введения атропина* (выключение повышенного тонуса n. vagi), а во втором — *хинина* (борьба с мерцанием желудочка).

Экспериментально давно доказано оживление сердца адреналином при *хлороформном и калийном его отравлении* (ср. стр. 549).¹ Далее при *слабости кровообращения при дифтерийном отравлении*² было показано, что почти уже умирающие животные, у которых кровяное давление упало до 30—40 мм, могли с помощью адреналина прожить еще 6—7 часов. Кровяное давление после однократного введения держалось 30—40 минут на нормальной высоте, дыхание улучшалось, рефлексы возвращались, и плохой и очень медленный пульс делался быстрым и сильным. Этот поразительный результат экспериментальной терапии является следствием совместного действия адреналина как на сосуды, так и на сердце. Вследствие нового сужения сосудистого русла скорость кровообращения усиливается и к сердцу в единицу времени снова протекает нормальное количество крови. То, что сердце, несмотря на далеко зашедшее повреждение дифтерийным ядом, может все же справиться с этим количеством крови и прогнать его дальше, является результатом прямого действия адреналина на сердце.

На человеке, совершенно аналогично тому, что показывает опыт на животных, можно доказать перемещение крови из брюшных сосудов в периферические сосудистые области.³ Клинически было проверено влияние *внутривенного* введения адреналина, сначала в комбинации с влиянием физиологического раствора против *слабости крово-*

¹ Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1896, Bd. 38, S. 99.

² Fr. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 60, S. 208.

³ Rosenow, D. Arch. f. kl. Med., 1918, Bd. 127, S. 136.

обращения при тяжелом общем перитоните.¹ Также обосновано, повидимому, предложение² при угрожающей смерти от потери крови (внутреннее кровотечение и т. д.) прибавлять к вливаемой жидкости адреналин с целью вызвать улучшение тонуса сосудов п. splanchnici и наполнение сосудистой системы.

В случае угрожающей жизни опасности с успехом пробовали применить внутрисердечное (интракардиальное) введение адреналина 0,5—1 мг.³ Такое применение его повторно рекомендовали в качестве одного из вмешательств, дающих самые хорошие результаты при случаях сердечного шока, наркоза, несчастных случаев с электричеством, при утопании, задушении и различных других случаях отказа сердца, как, например, вследствие потери крови, анафилаксии и асфиксии новорожденных.³ Статистические данные 250 случаев интракардиальных инъекций у умирающих дают 25% удачных результатов. Нередко инъекция, проведенная через 11—14 и даже 30 минут после остановки сердца, дает еще полный успех.

Самая действительная инъекция — в миокард, откуда адреналин через многочисленные лимфатические сосуды быстро распространяется по всей поверхности сердца, а затем попадает в его полость. Инъекции в перикард нужно считать имеющими не большее значение, чем слабо действующая подкожная инъекция. Всего целесообразнее делать инъекцию тонкой иглой для подкожных впрыскиваний длиной в 8 см, которую вводят выше V ребра в левый IV межреберный промежуток, приблизительно на расстоянии пальца в сторону от левого края грудины (чтобы избежать повреждения а. mammaria interna). При таком введении игла встречает сердце (правый желудочек) в том месте, где оно прилегает к грудной стенке.³ Действие интракардиальной инъекции распространяется из сердца и на сосуды, но прежде всего попавший отсюда в круг кровообращения адреналин, как показали Sharpey-Schafer и W. A. Bain,⁴ сильно возбуждает остановившееся дыхание.

Внутримышечное применение 0,5—1 мг адреналина по своему действию приближается к внутривенному и в менее неотложных случаях может заменить его.⁵

При острой слабости кровообращения многократно испытывали также и подкожное применение адреналина.⁶ При этом приходится вводить большие дозы — до 6—10 мг, но этот вид применения, повидимому, мало целесообразен, так как адреналин сам закрывает себе пути всасывания. Однако даже после подкожного введения всего лишь 0,5 мг все же получается, хотя обычно и незначитель-

¹ Heidenhain, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1908, Bd. 18, S. 937; C. Haebertlin, Fortschr. d. Ther., 1930, Nr. 14. При пневмонии, сепсисе и т. д.

² John, Münch. med. Woch., 1919, Nr. 10.

³ Kothe, Therapie d. Gegenw., Febr. 1909, u. Zbl. f. Chir., 1907, Nr. 33.

⁴ v. d. Velden, Münch. med. Woch., 1919, Nr. 10; E. Vogt, Münch. med. Woch., 1921, Bd. 68, S. 732; Frenzel, ibid., 1921, Bd. 68, S. 730; далее

C. Bodon, Lancet, 1923 (1), p. 586; приведена литература за 1905—1921 гг.

A. G. Hymann, Arch., int. Medic., 1930, vol. 46, p. 553; с обзором литературы за 1921—1930 гг.

⁵ E. Sharpey-Schafer a. Bain, Proc. Roy. Soc. of Edinburgh, 1931/32, vol. 52, p. 139.

⁶ Rosenow, D. Arch. f. kl. Med., 1918, Bd. 127, S. 136.

⁷ Sp. Verhandl. d. 26. Kongr. f. inn. Med. zu Wiesbaden, 1909, S. 373; P a B-

ter, D. Arch. f. kl. Med., 1899, Bd. 64, S. 715. Fr. Meyer, Arch. f. exp. Path.

u. Pharm., 1909, Bd. 60, S. 208.

ное повышение кровяного давления вследствие медленного всасывания, но зато долго длящееся, ■ кроме того нередко наблюдается в течение нескольких часов учащение пульса.

При подкожном введении препаратов адреналина, например *астмолизина* (*Asthmolysin* — 0,8 мг адреналина с экстрактом гипофиза ■ 1 см³), следует быть поэтому особенно осторожным ■ случаях ослабленного сердца, эмфиземы или артериосклероза. У грудных детей применяют *подкожно* 0,1 мг, у более взрослых детей — 0,25—0,5 мг.

Новокаин, как и кокаин, усиливает действие адреналина.¹ Поэтому смесь новокаина с адреналином при подкожном введении, в особенности при впрыскивании в богатую кровью ткань, может вызвать нежелательное сильное действие адреналина на сердце и сосуды, но эти расстройства кровообращения кратковременны и прекращаются как только затрудняется всасывание в области инъекции.²

Замещающие адреналин средства. Относительно сильная ядовитость, легкая разрушаемость и кратковременность действия адреналина привели к тому, что стали изыскивать среди симпатикомиметических веществ новые препараты, которые имели бы преимущества перед адреналином, но были бы менее ядовиты, отличались бы более продолжительным действием и большей стойкостью. К таким практически оправдавшим себя в качестве заместителей адреналина продуктам замещения (производным бензола *) относятся *эфедрин* и *симпатол* (называемый в Америке *синефрин* — *Synephrin*).

Как известно, адреналин усиливает сужение сосудов и местную анестезию, наступающие под влиянием кокаина и новокаина, ■ то время как эфедрин и симпатол не вызывают такого усиления местной анестезии.³ Иногда нежелательное побочное действие адреналина (резкое действие на кровяное давление, падение давления, тахикардия, бледность, дрожь, пот, коллапс) может быть исключено, если применять другой диоксифенил, а именно хлоргидрат о-диоксифенилпропаноламина [в продаже под названием *корбазил* (*Corbasil*)]; он действует ■ 5—12 раз слабее адреналина, но в остальном обладает одинаковым с ним действием. Повышение кровяного давления тормозится эрготамином, усиливается кокаином, а также новокаином, так же как при адреналине; при подкожном введении корбазил вызывает гипергликемию. Ампулы новокаин-корбазил содержат в 1 см³ на 0,005 г новокаина 0,00005 г корбазила, а на 0,02 г новокаина — 0,0005 г корбазила.

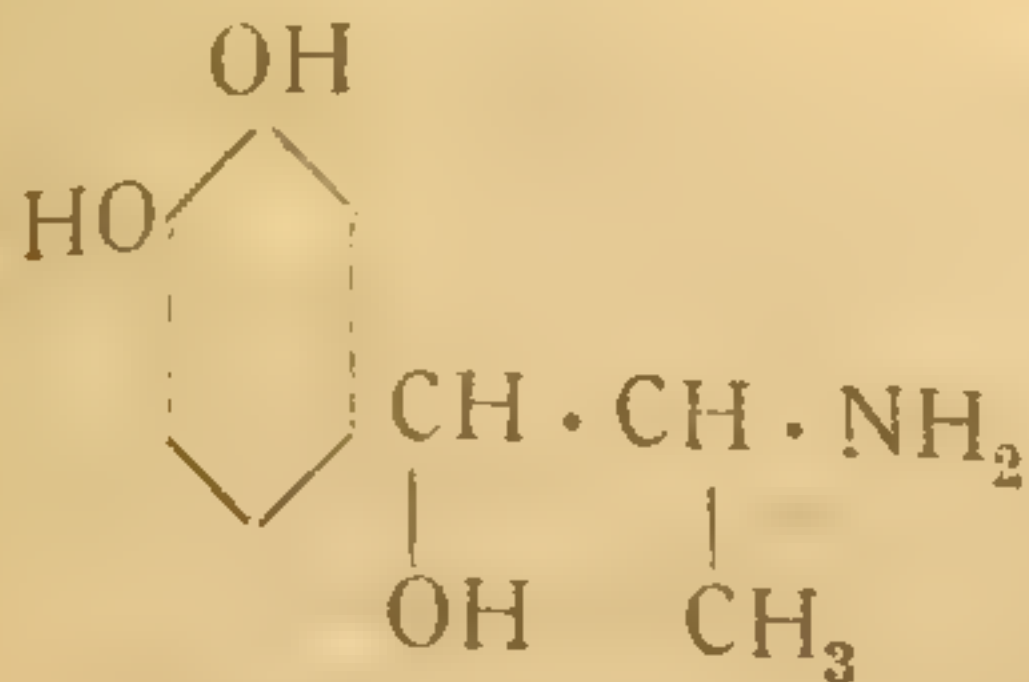
¹ Hatcher a. Eggleston, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1916, vol. 8, p. 385; H. Sternberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 100, S. 112; Wiemann, D. Zeitschr. f. Chir., 1923, Bd. 179, S. 388, Bd. 40, S. 369; cp. Schaps, Münch. med. Woch., 1922, Bd. 69, S. 854; Wiemann, D. Zeitschr. f. Chir., Bd. 178, S. 268. Cp. также Schaps, Münch. med. Woch., 1922, Bd. 69, S. 854; Wiemann, D. Zeitschr. f. Chir., Bd. 178, S. 268, а также G. Taubmann u. G. Jung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 156, S. 18.

² H. Steidle u. O. Wiemann, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1929.

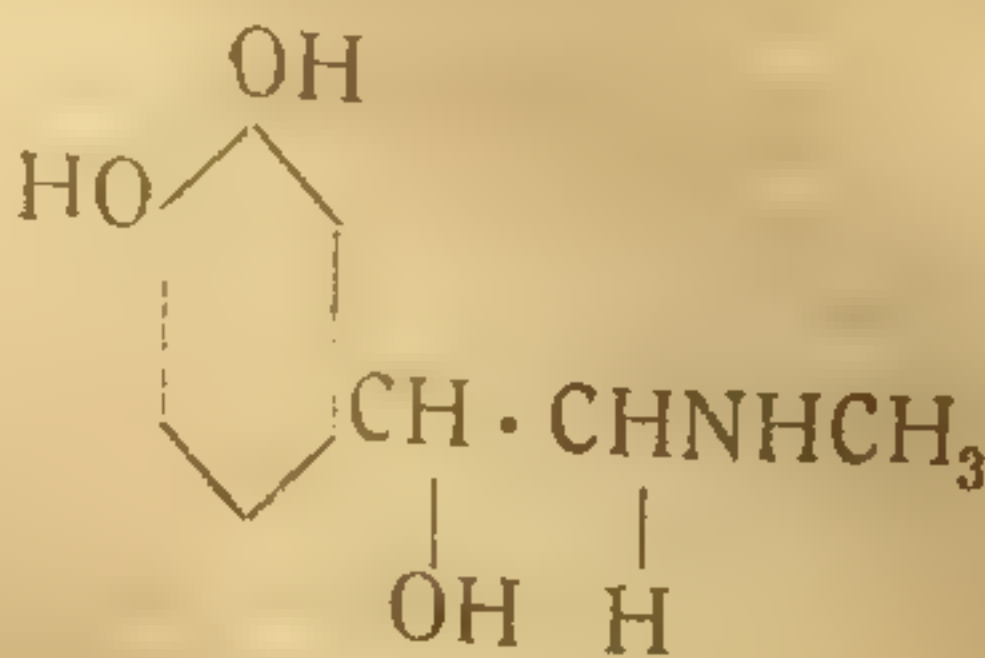
³ O. Schaumann, Medizin u. Chemie, S. 158; Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 160, S. 148 u. 173; Tainter, Arch. intern. de Pharmacod. et de Thér., 1931, vol. 41, p. 365.

К ароматич
действию близ
не строения
даст симпати
века в дозах
ческого кровя
держатся п
резки шейной
на 1 кг веса
ния; одновре
висимо от воз
ствует на тон
судорогу под
устраняет пе
ять раз си
мускулатуру
Ostinum bi
ель 10% р
по 0,1 г
Эфедрин
(Ephedra v
и давно п
щающим
левовращ
псевдоэфе

¹ B.
cp. Ch. M
² C.
³ J.
⁴ J.
S. 381.
⁵ E.
⁶ G.
Sch m
of Amer
Assoc.,
1925, v
и 1926,
vol. 39.



О-диоксифенилпропаноламин
(Корбазил)



Адреналин

К ароматическим аминам — эфедрину и тирамину — по своему действию близок октин (Ostin), алифатическое ненасыщенное основание строения метиламинометилгептена ($C_8H_{15}NHCH_3$). Он возбуждает симпатические нервные окончания¹ и поэтому вызывает у человека в дозах 0,05 г внутривенно подъем систолического и диастолического кровяного давления (иногда после переходящего падения), держащийся приблизительно 30—60 минут.² У животного после перерезки шейной части спинного мозга внутривенное введение 0,5—1 мг на 1 кг веса тоже вызывает длительное повышение кровяного давления; одновременно наступает увеличение минутного объема.³ Независимо от возбуждения симпатических нервных окончаний, октин действует на тонически напряженную гладкую мускулатуру, расслабляя судорогу подобно папаверину,⁴ тормозит движения желудка и кишечника, устраняет почечную колику, дисменорею, действуя даже в пятьдесят раз сильнее папаверина, а также расслабляет бронхиальную мускулатуру при *asthma bronchiale*. Его применяют в дозах по 0,15 г Ostinum bitartaricum в форме таблеток или же в каплях, 15—40 капель 10% раствора три раза в день или же внутривенно или подкожно по 0,1 г Ostinum hydrochloricum.⁵

Эфедрин. Этот алкалоид, добываемый из растения Ма Huang (*Ephedra vulgaris*, var. *helvet.*, fam. *Gnetaceae*), туземного для Китая и давно применяемого там с лечебными целями,⁶ является левовращающим фенил-метил-аминометилэтанолом (стр. 544). Кроме этого левовращающего эфедрина, в растении имеется и правовращающий псевдоэфедрин. Рацемический, синтетически приготовленный эфед-

¹ B. v. Issekutz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1935, Bd. 177, S. 389, ср. Ch. M. Gruber, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1936, vol. 56, p. 284.

² C. v. Medvei u. L. Feil, Kl. Woch., 1934, S. 177.

³ J. Skuga u. J. Sopauskas, Kl. Woch., 1936, S. 484.

⁴ J. Pai, Fortschr. d. Ther., 1933, Bd. 9, S. 70; Mügge, Kl. Woch., 1933, S. 381.

⁵ E. Ettinger u. L. Popper, Kl. Woch., 1935, Nr. 16.

⁶ Günsburg, Virch. Arch., 1891, Bd. 124, S. 75; K. K. Chen a. C. F. Schmidt, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1924, vol. 24, p. 339; они же, Journ. of Amer. Med. Assoc., 1926, vol. 84, p. 836; Chen a. Kao, Journ. of Amer. Pharm. Assoc., 1926, vol. 15, Nr. 8; там же приведена более старая литература; см. там же, 1925, vol. 14, p. 3; он же, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1925, vol. 26, p. 83, и 1926, vol. 27, p. 61, 71 и 87; см. далее Chen с сотр., Arch. intern. Med., 1927, vol. 39, p. 385 и 404, а также Medicine, 1930, vol. 9, p. 1.

рин продается под названием *эфетонина* (Ephetonin) или *рацедрина* (Racedrin — *Methylmydriatin*¹ в англо-саксонских странах).

Эфедрин и его рацематы коренным образом отличаются от адреналина тем, что у них на передний план выступает *действие на сосуды*, в то время как усиление деятельности сердца менее выражено, хотя в опыте с *изолированным* сердцем холодно- и теплокровного животного эфедрин и эфетонин вызывают улучшение работы сердца в случае его *недостаточности*, повышая частоту его сокращений; на *целом животном* это действие оказывается *ненадежным*, и иногда, при повторном, с короткими промежутками, внутривенном введении больших или даже терапевтических доз, может повлечь за собой повреждение сердца, с преобладанием диастолического действия. По этим причинам эфедрин и эфетонин *неприменимы* в качестве средств, действующих непосредственно на сердце, и ими можно пользоваться только при *сосудистом коллапсе*, когда *здоровое сердце* может справиться с сильным периферическим сопротивлением, вызванным длительным сужением сосудов под влиянием эфедрина.²

Действие эфедрина на сосуды также отличается от адреналина. *Повышение кровяного давления гораздо слабее*, и чтобы получить такое же действие на сосуды, как от адреналина, требуется *большая*, в 400—500 раз, доза эфедрина, но зато повышение кровяного давления *гораздо длительнее*; оно держится приблизительно в семь раз дольше, чем при адреналине. Дальнейшее, практически очень важное отличие заключается в том, что эфедрин, как и остальные фенилалкиламины, *очень стоек*, не разрушается в желудочно-кишечном канале, и поэтому, в противоположность нестойкому и чувствительному к щелочам адреналину, при приеме *per os* (в дозах по 0,05—0,15 г) хорошо всасывается из кишечника и может проявить свое действие.³

По имеющимся до сих пор данным, *место воздействия* эфедрина находится не столько в гладкой мускулатуре сосудов, сколько в *окончаниях симпатических сосудосуживающих нервов*. Однако эфедринное сужение сосудов *не снимается эрготоксином, эрготамином и не извращается ими, а также не усиливается кокаином, новокаином и близкими к ним веществами*, между тем как эти реакции легко получают при адреналине. Равным образом эфедрин может поднять кровяное давление несмотря на действие эрготоксина и снять извращенное эрготоксином действие адреналина. Однако *предварительное воздействие* кокаина, не только повышающего чувствительность со-

¹ О строении и синтезе эфедрина см. E. Schmidt, Arch. Pharm., 1905, Bd. 243, S. 73, u. 1914, Bd. 252, S. 89; E. Späth u. R. Göhring, Mon. Chem., 1920, Bd. 41, S. 319; G. Ebhardt, Zeitschr. f. ang. Chem., 1930, Bd. 43, S. 566.

² J. T. Halsey, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., vol. 32, p. 89; Hildebrandt u. Mügge, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 157, S. 90, u. Kl. Woch., 1931, S. 291; P. Trendelenburg, Med. Kl., 1929, Nr. 41; O. Schautmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 138. Об увеличении минутного объема от эфетонина см. U. v. Euber и G. Liljestränd, Scand. Arch., 1929, vol. 55, p. 1.

³ H. Kreitmair, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 120, S. 189. u. Bd. 143, S. 358; Münch. med. Woch., 1926, Nr. 51.

сосудосуживающее
будимость гла
Поэтому, при
или замещающ
сосуды и в с
держания мес
или близкими
Однако по отн
после эфедрин
и в случае не
шего примене

По Крейт
ской группы ам
патической, но
раздражения п.
нервных аппара
кровяное давл
малыми дозами

Дальней
налина закл
повторных,
эфедрина. Э
называемая
ствием эфедр
не может с
Наконец сле
и большинс
кокаин, атро
Поэтому ра
слабое дейс
возбуждает
дован в доз

¹ A. Na
a. W. I. Me
ier, Journ. o
intern. de Ph
p. 365; далее
p. 193; ibid.
ster, Journ
a. R. M. W
ter, ibid.,
Path. u. Pha
адреналина,
нием предва
r. Soc. Biol
² H. K
³ O. S
⁴ Lilj
p. 251; O. S
он же, 19
med. Woch.

судосуживателей к адреналину, но одновременно понижающего возбудимость гладкой мускулатуры, *уничтожает действие эфедрина*. Поэтому, при одновременном применении с кокаином, новокаином или замещающими их веществами эфедрин теряет свое действие на сосуды и вследствие этого в смеси с ними так же непригоден для поддержания местной анестезии, как и для лечения вызванного кокаином или близкими к нему веществами сердечно-сосудистого коллапса. Однако по отношению к адреналину, даже если применить последний после эфедрина, сосуды проявляют повышенную чувствительность,¹ и в случае недействительности эфедрина вследствие предшествовавшего применения кокаина.

По K r e i t m a i r'у² как адреналин, так и другие члены симпатомиметической группы *амфотропы*, т. е. они обладают точкой приложения не только в симпатической, но и в парасимпатической системе. При этом у адреналина порог раздражения п. sympathici лежит выше, а у эфедрина пороги возбудимости обоих нервных аппаратов очень близки. В виду этого малые дозы эфедрина повышают кровяное давление, а большие — понижают его, и работа сердца усиливается малыми дозами и тормозится большими.

Дальнейшее имеющее важное значение отличие эфедрина от адреналина заключается в быстро наступающем *истощении сосудов* при повторных, с короткими паузами (10—20 минут), впрыскиваниях эфедрина. Этот кажущийся иммунитет рецепторов к эфедрину (так называемая *тахифилаксия*) может быть связан с длительным действием эфедрина на гладкую мускулатуру, благодаря чему последняя не может следовать за вскоре следующим вторым раздражением.³ Наконец следует упомянуть, что l-изомер природного эфедрина, как и большинства естественно встречающихся алкалоидов (адреналин, кокаин, атропин и др.), значительно сильнее действует, чем d-изомер. Поэтому рацемическая форма должна обнаруживать гораздо более слабое действие, чем l-эфедрин.⁴ Эфедрин, подобно адреналину, *возбуждает дыхательный центр* и ввиду этого свойства был рекомендован в дозах 0,012—0,025 г для одновременного или предваритель-

¹ A. Nagel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 110, S. 129. Chen a. W. I. Meck, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1926, vol. 28, p. 31; I. E. Nader, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1927, vol. 30, p. 489; M. L. Tainter, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér., 1932, vol. 42, p. 186; ibid., 1931, vol. 41, p. 365; далее Tainter a. Chang, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1927, vol. 30, p. 193; ibid., 1929, vol. 36, p. 569; ср. наоборот, E. E. Swanson a. Webster, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1930, vol. 38, p. 327; далее M. H. Seevers a. R. M. Waters, California a. Western Medicina, 1931, vol. 35, Nr. 3; Tainter, ibid., 1931, vol. 34, Nr. 4; см. особенно O. Schumann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 138, S. 208; ibid., 1931, Bd. 160, S. 127. В отличие от адреналина, действие эфедрина на кровяное давление не извращается под влиянием предварительного воздействия иохимбина (Raymond-Hamet, Comptes r. Soc. Biol. 1927, vol. 97, p. 618).

² H. Kreitmair, см. выше.

³ O. Schumann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 160, S. 127.

⁴ Liljestranda. Schmidt, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1928, Bd. 138, S. 208; р. 251; O. Schumann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 160, S. 166; указана литература. Ср. Kreitmair, Münch. med. Woch., 1927, S. 190.

ного введения с целью «обезвреживания» больших доз скополамина при скополаминово-морфийном сумеречном сне (слабый наркоз).¹

Эфедрин и эфетонин могут быть применены вследствие их центрального возбуждающего действия как средства для пробуждения от сна при некоторых отравлениях снотворными, например при авертиновом сне, а также при лечении болезненной сонливости (нарколепсия).²

Рекомендовали вводить эфедрин внутривенно и внутримышечно в дозах 0,01—0,025 для лечения слабых расстройств кровообращения при эмфиземе и пневмонии. Однако при более тяжелом расстройстве кровообращения, носящем характер коллапса, он недействителен,³ и поэтому в таких случаях применяется в смеси с адреналином и вазопрессорным началом задней доли гипофиза в виде ревитена (Reviten). При упавшем кровяном давлении, например после анестезии спинного мозга, при тяжелых кровотечениях и т. д., он мало действителен и, только будучи введен до наступления шока, может удержать на достаточной высоте кровяное давление.⁴ Эфедрин благодаря своей способности расширять бронхи применяется главным образом для борьбы с бронхиальной астмой,⁵ далее — для лечения сонной лихорадки, коклюша, крапивницы, *per os* в таблетках по 0,05, (у детей по 8—16 мг) несколько раз в день. При местном применении введением в конъюнктивальный мешок он вызывает мидриаз, не повышая внутриглазного давления и не нарушая аккомодации.⁶ О благоприятных результатах применения эфедрина при *myasthenia gravis* см. отдел фармакологии мышц, стр. 158, т. II.

Симпатол (Synpatol, Synephrin). Эфедрин, представляя собой фенилалкиламин, стоит в ряду симпатомимических средств дальше всего от диоксифенилалкиламина — адреналина (правильнее — метиламино-этанолпирокатехина). Симпатол же, как солянокислая соль *p*-оксифенил-этанол-метиламина⁷ (ср. стр. 544), занимает промежуточное положение: по своим фармакологическим свойствам он ближе к адреналину, чем к эфедрину, а по длительности действия занимает среднее место между этими обоими крайними членами симпатомиметического ряда. *Симпатол обладает стойкостью эфедрина: он резистентен*

¹ Ср. Kreitmair, Münch. med. Woch., 1926, Nr. 51; E. Guttman, а также Rubitz, *ibid.*, 1927, Nr. 23.

² Raginsky a. Bourne, Journ. of Pharm., 1931, vol. 43, p. 209; Janota, Med. Kl., 1931, S. 272; P. Moritsch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 168, S. 249.

³ A. Rühl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 164, H. 1/3.

⁴ M. H. Seevers a. R. W. Waters, см. выше; Ockerblad a. Dillon, Journ. of Amer. Med. Assoc., 1927, vol. 188, p. 1135.

⁵ L. Pollak u. W. Robitschek, Wien. kl. Woch., 1926, Nr. 26; Pettow u. Wittkower, Münch. med. Woch., 1927, S. 767; P. Saxl, Wien. kl. Woch., 1927, S. 754; Middleton a. Chen, Arch. int. Medic., 1927, vol. 39, p. 385.

⁶ Sattler, Kl. Monatsbl. f. Augenheilk., 1927, Bd. 79, Nr. 10; Middleton a. Chen, см. выше; о фармакологическом действии оксиэфедрина — Schumann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 160, S. 127.

⁷ Ehrismann, D. med. Woch., 1927, S. 1263; U. Ehrismann u. Maloff, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 136, S. 172; Lasch, *ibid.*, 1927, Bd. 124, S. 231.

отношению
изацию, не
иши per os
через желудок
Симпатол
бленного серд
ного повыше
рическому су
приток веноз
адреналином
повышаемая
топных центр

Рис. 63. Вса
аллилизпро

легко веду
при введен
симпатол
ное повыш
способнос
можно за
дии и на
работы се
Расширен
налина, п
ности сер

1 Тре
Arch. f. ex
Woch., 193
1930, Bd.
2 U. v

по отношению к свету и воздуху, не гигроскопичен, допускает стерилизацию, не изменяется и в щелочных растворах, а потому при введении *per os* большая часть введенного количества оказывает действие через желудочно-кишечный тракт (рис. 63).

Симпатол, подобно адреналину, повышает работоспособность ослабленного сердца,¹ увеличивает минутный объем² путем одновременного повышения частоты сердцебиений, повышает благодаря периферическому сужению сосудов кровяное давление и усиливает обратный приток венозной крови к сердцу. Повидимому, симпатол имеет перед адреналином то преимущество, что он действует нежнее. Чрезмерно повышаемая адреналином восприимчивость к раздражениям гетеротопных центров возбуждения при функциональной слабости сердца,

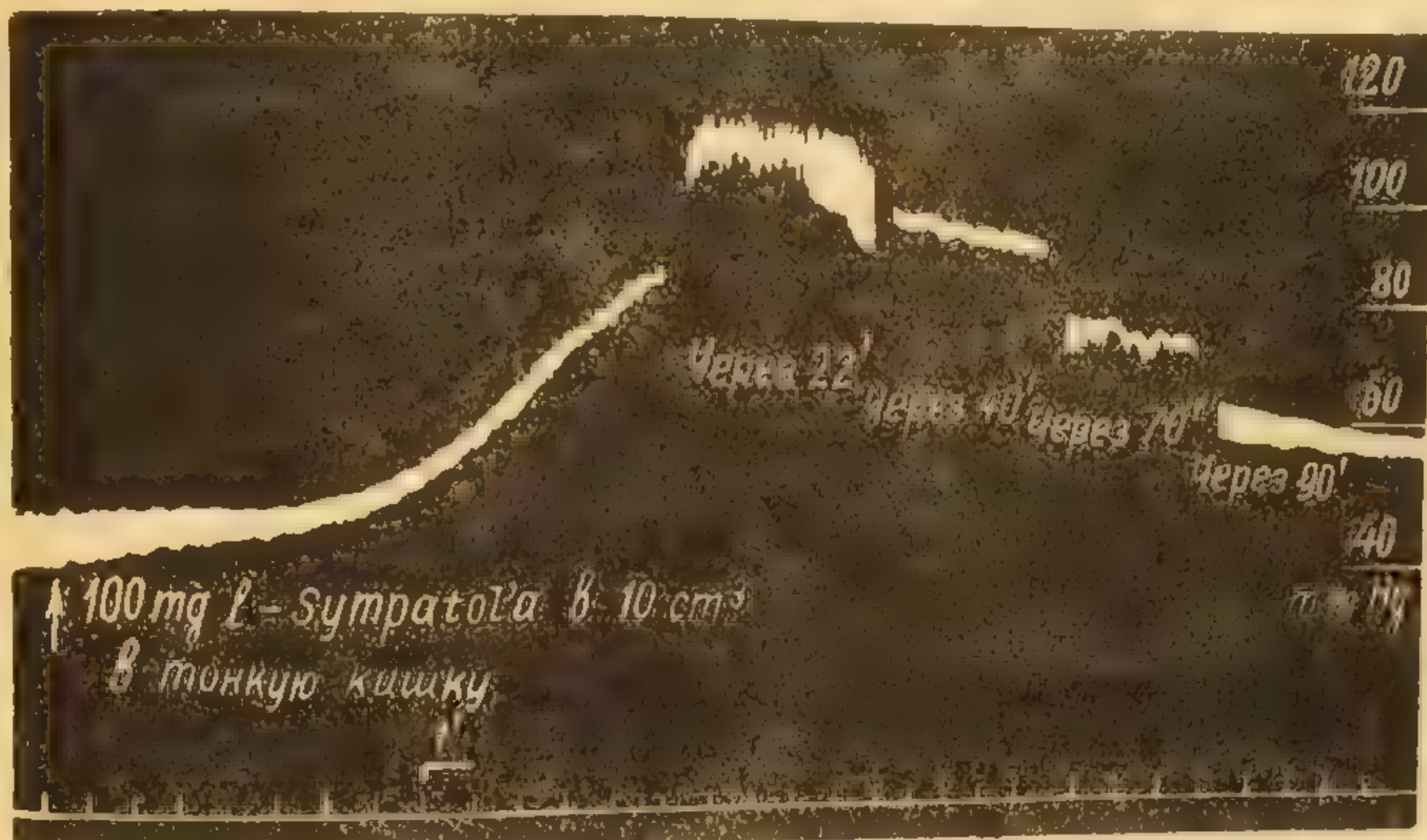


Рис. 63. Всасывание симпатолола из тонкой кишки. Кошка, вес 3,7 кг. Введено 0,35 г аллилизопропилбарбитуровой кислоты, 2 см³ 10% новокаина субокципитально. Давление в а. carotis (по Kuschinsky¹).

легко ведущая к экстрасистолии, аритмиям и мерцанию желудочков при введении симпатолола отсутствует. Поэтому и ядовитое действие симпатолола на сердце меньше, чем адреналина. Несмотря на значительное повышение симпатололом артериального давления функциональная способность сердца остается по большей части ненарушенной, о чем можно заключить по отсутствию подъема давления в правом предсердии и наличию лишь умеренного его повышения в левом. Усиление работы сердца превалирует, следовательно, над действием на сосуды. Расширение венечных сосудов наблюдается, как и при действии адреналина, и также благоприятствует усилению ослабленной деятельности сердца.

¹ Trendelenburg, D. med. Woch., 1930, S. 1987; Kuschinsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 156; далее Hochrein, Münch. med. Woch., 1930, Nr. 42; Hochrein u. Keller, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 156, S. 37.

² U. v. Euler u. G. Liljestränd, Skand. Arch., 1929, Bd. 55, S. 1.

Действие симпатолоа на сосуды менее кратковременно, чем адреналина, но количество симпатолоа, обладающее одинаковой с адреналином силой действия, должно быть раз в сто больше. Аналогично адреналину и в противоположность эфедрину, даже быстро следующие друг за другом инъекции вызывают одинаковый каждый раз подъем кровяного давления.

Меньшая чувствительность сосудов мозга и мышц подобна наблюдаемой при действии на них адреналина, но на сосуды почек, в противоположность адреналину, действие симпатолоа невелико.¹ В отношении места воздействия симпатол также занимает промежуточное положение между адреналином и эфедрином, так как, проявляя более сильное миотропное действие, чем эфедрин, он обладает, кроме того, и нейротропными свойствами.

Эрготоксин и эрготамин не вызывают полного извращения его действия, как при адреналине, а только ослабление эффекта, проявляющегося на кровяном давлении. Кокаин также не снимает повышенного симпатического кровяного давления, оставляя его без изменения,² между тем как понижает повышение давления от эфедрина. Поэтому симпатол больше, чем эфедрин, пригоден для одновременного применения с местными анестезирующими и может быть использован для борьбы с вызванными ими расстройствами кровообращения.

На основании имеющегося опыта следует считать, что симпатол является лучшим средством воздействия на кровообращение, чем эфедрин. Симпатол можно применять при сосудистом коллапсе и декомпенсации сердца, т. е. в тех случаях, когда нельзя решиться на применение гораздо более сильного, но и более ядовитого адреналина.³ Вводят его по 0,05—0,1 г внутривенно несколько раз в день, применяя длительное вливание по 1—5 мг в минуту, или внутримышечно, или же ректально (длительное капельное вливание по 0,05—0,1 г в 1 л). При длительном лечении гипотонии, бронхиальной астмы, сенного насморка и т. д. симпатол применяют и per os—0,1—0,2 г (1—2 таблетки) три раза в день или 15—20 капель 10% раствора. Рекомендуется одновременное назначение атропина по 0,001 г и папаверина по 0,02—0,04 г.

Более сильно действующий и менее ядовитый мета-симпатол,⁴ повидимому, стоит еще ближе к адреналину, чем только что описанный пара-симпатол.

Действующие начала гипофиза. Из веществ, содержащихся в задней доле гипофиза, вазопрессин близко подходит к адреналину и родственным ему веществам благодаря тому, что он, подобно адреналину, суживает у большинства животных и у человека артериолы и капилляры, повышая кровяное давление. Однако, несмотря на такое сходство

¹ Hochrein u. Keller, см. выше.

² M. L. Tainter, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1930, vol. 40, p. 43; Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thér., 1932, vol. 42, p. 128.

³ См. Rühl, Arch. f. exp. Path. Pharm., 1932, Bd. 164, S. 1/3; Hochrein u. Keller, см. выше.

⁴ M. L. Tainter, см. выше.

Кровяное давление в art. femoral. mm Hg

Рис. 64. Кривые и т. д. — 24/V: только едного введения

(0,1—0,2 см сухого вещества в зависимости от ходящему ием давлению желудочко сердца. Сл

1 O. K. bee, Journ. per u. E. a. Stehle u. Pharm., ges. exp. M. vol. 39, p. 385. Пов

в действии, вазопрессин проявляет и важные отличия, не позволяющие считать его веществом, замещающим адреналин и его производные.

Повидимому (ср. стр. 383), вазопрессин представляет не простое основание,¹ а сложное соединение, переносящее в кислой среде температуру кипения, стойкое в отношении пептического переваривания и дольше остающееся в крови в деятельном состоянии, чем адреналин; наоборот, щелочи и триптическое переваривание быстро разрушают его.

Вазопрессин проявляет совершенно своеобразное действие на сердце и сосуды. Адреналин усиливает все (полезные *) свойства сердца, между тем как вазопрессин вызывает у сердца теплокровного (у собаки) при внутривенном введении даже относительно малых доз

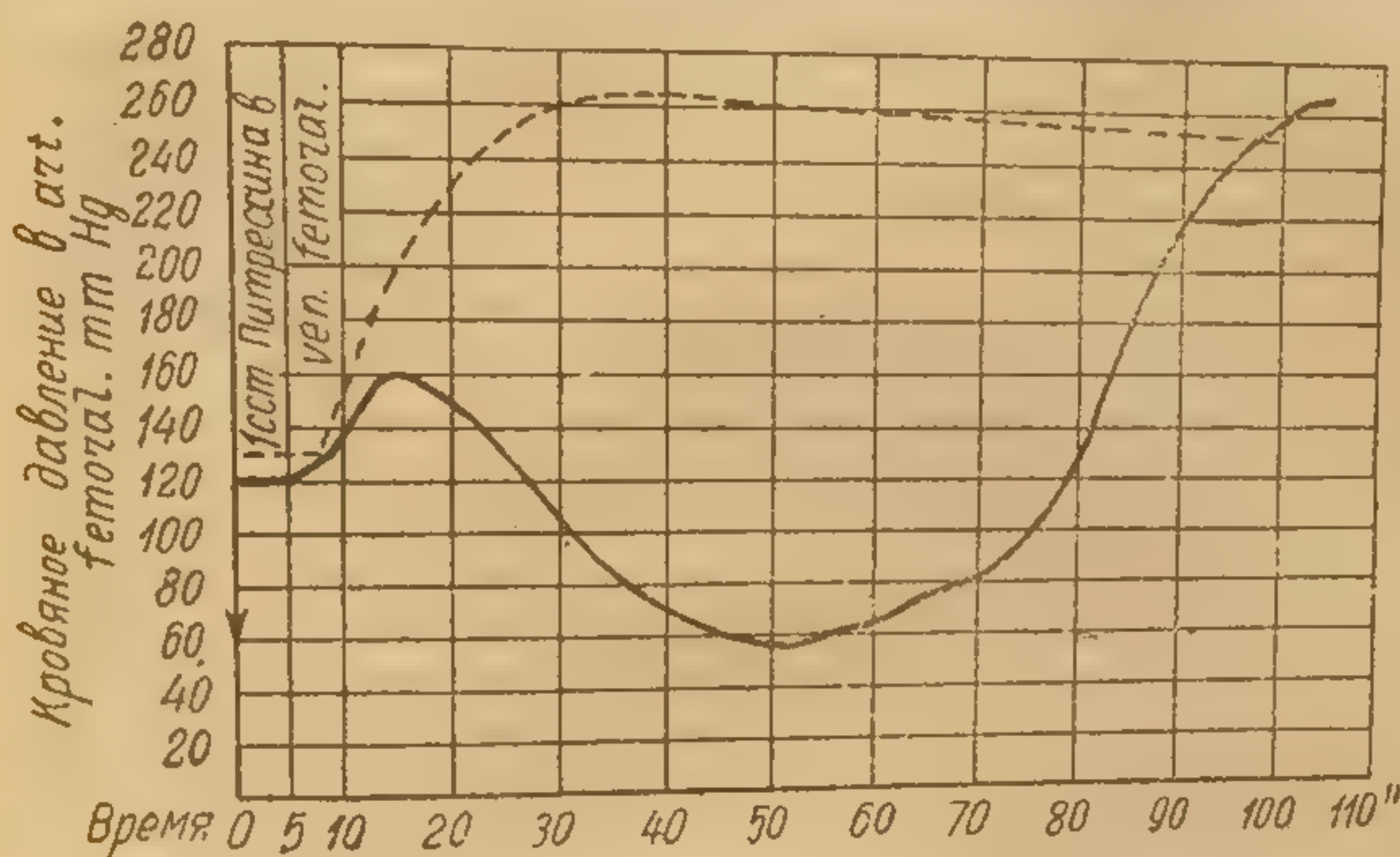


Рис. 64. Кривые кровяного давления после питрессина из двух опытов на одной и той же собаке (вес 11 кг, атропинизация без наркоза).

— 24/V: только 1 см³ питрессина; --- 3/VI: питрессин, введенный 66 сек. после внутривенного введения 0,04 г солянокислого папаверина (по W. Antropoliю и R. Rössler'y).

(0,1—0,2 см³ питрессина = 1—2 единицам Voegtlin'a = 0,05—0,1 мг сухого вещества) сужение и даже спазм венечных сосудов,² который, в зависимости от степени его и длительности, или ведет к быстро проходящему расслаблению сердечной мышцы с кратковременным падением давления (рис. 64), или же к асфиктическому расширению обоих желудочков и, при явлениях трепетания последних, к остановке сердца. Слабые³ сердца и сердца с измененным обменом, например

¹ O. Kamm, F. B. Aldrich, K. W. Grote, L. W. Rowe, E. P. Bugbee, Journ. of Amer. chem. Soc., 1928, vol. 40, p. 573.
² Kolls a. Geiling, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1924, vol. 24; Mauthner u. E. P. Pick, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1929, Bd. 68; Ross, Weyer a. Stehle, Journ. of Pharm., 1930, vol. 38; R. Rössler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 153; Goldenberg u. Rothberger, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1931, Bd. 76; Gruber a. Kountz, Journ. of Pharm., 1931, vol. 4, p. 149. vol. 39, p. 435; vol. 40, p. 253, и Quart. Journ. of Pharm., 1932, vol. 44.
³ Ср. B. B. Raginsky a. R. L. Stehle, Journ. of Pharm., 1932, vol. 44, p. 385. Повреждение сердца путем предварительного воздействия на сердечно-

после приемов тироксина, ¹ легче гибнут от спазма венечных сосудов, чем нормальные. Кроме этих расстройств вследствие сужения венечных сосудов функция сердца может быть ослаблена также и одновременным увеличением периферического сопротивления. Это ведет к значительному повышению давления в левом сердце, в результате обратного действия возникает большое скопление крови в легких, что затрудняет работу и правого сердца. Во всех случаях, когда имеет место более сильное действие вазопрессина, оно, уже вследствие влияния на сердце, вызывает значительное уменьшение минутного объема. ²

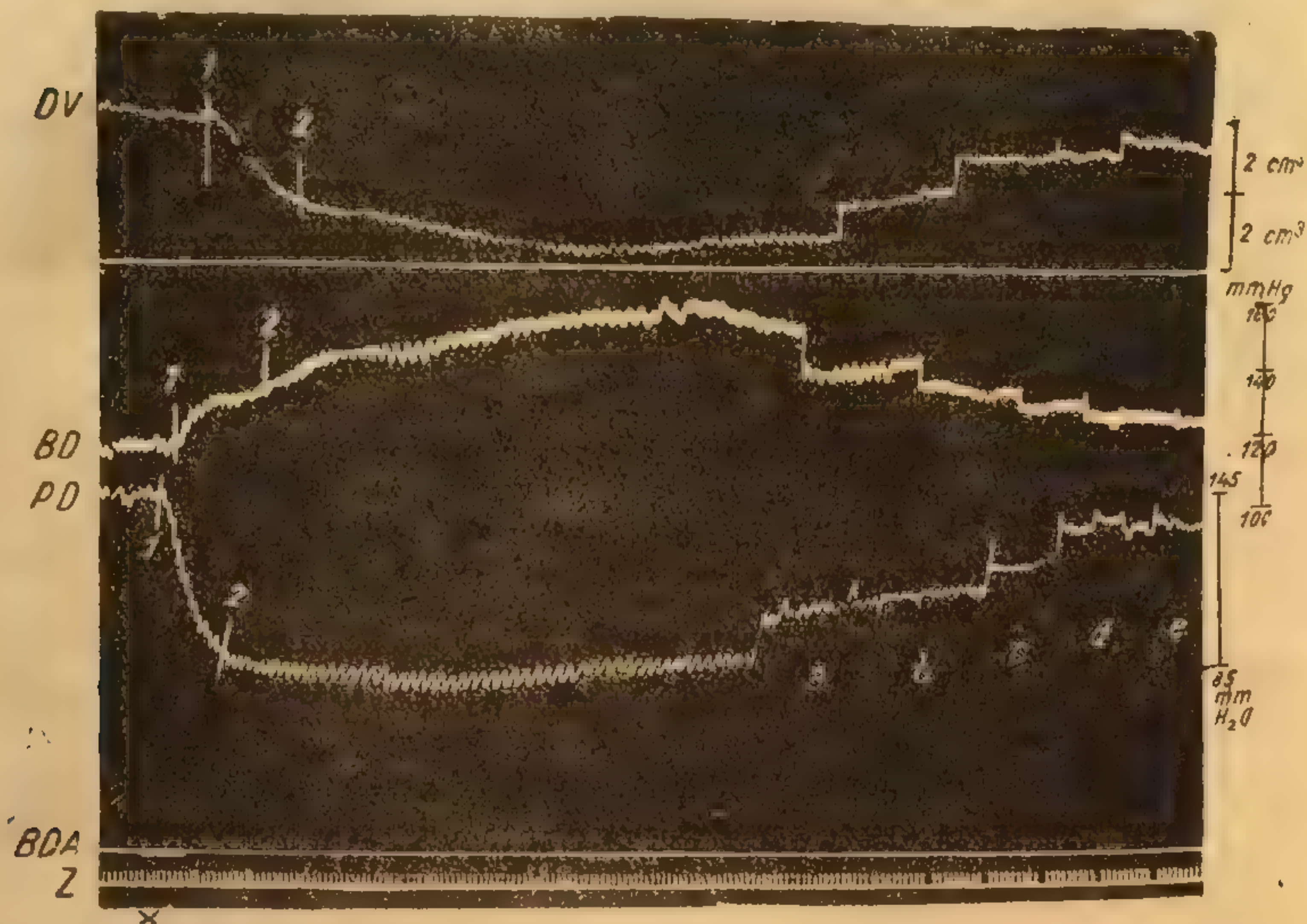


Рис. 65. Собака весом 13 кг. Наркоз: 1,8 г уретана на 1 кг веса подкожно, 5 мг морфия на 1 кг веса подкожно.

Кривые: DV — объем кишечника; BD — кровяное давление в а. femoralis; PD — портальное давление; BDA — абсцисса кровяного давления; Z — отсчет времени, 1 секунда; 1, 2 — отметки одинакового времени; при $\times 1$ единица питрессина в v. femoralis; a — 3 минуты, b — 6 минут, c — 8 минут, d — 11 минут, e — 19 минут после введения питрессина (по Rossler's).

Из сказанного понятно, что как у человека, так и у животного иногда после внутривенного введения этого средства может развиваться тяжелый коллапс с резким падением кровяного давления, который надо отнести главным образом к ослабленной работе сердца. Поэтому

легочный препарат люминала усиливает сокращение коронарных сосудов от Pitressin'a.

¹ G. A. Clark, Journ. of Physiol., 1929, vol. 68, p. 166; S. Appel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 168, S. 726.

² Tigerstedt u. Airila, Skand. Arch. Physiol., 1913, Bd. 30; Kollis a. Geiling, см. выше; Iwai u. H. Schwarz, Wien. kl. Woch., 1924, Nr. 24.

развитию такого коллапса могут эффективно противодействовать ¹ средства, одновременно уничтожающие спазм сосудов сердца и сосудов туловища, например папаверин, кофеин и его гомологи, нитриты и т. п. (ср. рис. 64).

Действие вазопрессина на сосуды заключается в *распространяющемся* в большей или меньшей степени на все капилляры и артериолы сужении, без участия в этом венул. Оно отличается от аналогичного адреналинового эффекта тем, что, повидимому, направлено непосредственно на стенки сосудов, длится гораздо дольше и после затухания повышения давления дает, при новом введении достаточных доз, слабый результат или же не дает никакого. Только через полчаса-час сосуды снова обнаруживают свою прежнюю реактивность по отношению к вазопрессину (*тахифилаксия*). ²

Из различных сосудистых областей *капилляры кожи*, особенно у человека, обладают высокой реактивностью по отношению к этому веществу. Они сокращаются уже после малых доз вазопрессина, введенного внутривенно или внутримышечно, так что лицо делается бледным, как у мертвого. После больших доз наступает длящееся иногда полчаса и дольше сужение и остальных капилляров и артериол, давление в артериях повышается до 200 мм Hg и выше, в то время как давление в мало наполненных венах падает. Обедневшие кровью органы, кишечник, печень, селезенка сморщиваются и даже конечности уменьшаются в объеме вследствие спазма сосудов кожи и мышц. Таким образом *вазопрессин вызывает переполнение артериальной и разгрузку или же работу впустую венозной сосудистой области*, что обнаруживается, с одной стороны, в долго длящемся повышении артериального давления с рефлекторной брадикардией, с другой стороны — в падении венозного давления и уменьшении обратного тока венозной крови с понижением, вследствие этого, минутного объема (рис. 65). ³ *Масса крови, вытесненная сужением или же закрытием капиллярных путей и брюшных кровяных депо может скапливаться в растянутых больших артериях, даже в расширенном корне аорты, а вероятно и в менее чувствительных к вазопрессину артериях печени, легких и мышц.* ⁴

¹ R. Rössler, см. выше; Mauthner u. Pick, см. выше; ср. W. Antopol u. R. Rössler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1933, May-Juni.

² Литературу см. P. Trendelenburg, Die Hormone, 1929, Bd. 1, Springer, Berlin; A. Krogh, Anat. u. Physiol. d. Capillaren; 2. Aufl. 1928; H. H. Dale, Croonian Lectures, The Lancet, 1929, p. 1179.

³ T. Hogben a. W. Schlapp, Quart. Journ. of Physiol., 1924, vol. 14, p. 229; Geiling a. Campbell, Journ. of Pharm., 1926, vol. 29, p. 449; H. Mauthner u. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 77, S. 306, и Zeitschr. d. ges. exp. Med., 1929, Bd. 68, S. 283; R. Rössler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 153, S. 1; Gruber a. Kountz, Journ. of Pharm., 1930, vol. 39, p. 435; G. A. Clark, Journ. of Physiol., 1930, vol. 69, p. 171; J. Mc. Michael, ibid., 1932, vol. 75, p. 241; ср. P. Holtz, Journ. of Physiol., 1929, vol. 89, p. 417.

⁴ Ср. L. N. Katz a. Siegel, Amer. Journ. of Physiol., 1929, vol. 89, p. 417. В то время как после инъекции гипофизина количество крови, протекающей через v. porta, сильно уменьшается, кровоснабжение через печеночную артерию у собак правильно возрастает (Ср. H. Schwiégk, Arch. f. exp. Path. u. Pharm.,

Кроме всего этого, вазопрессин обладает, повидимому, также и уплотняющим стенки¹ и препятствующим развитию отека действием, которое может быть терапевтически использовано, например, при гистаминовом шоке. При патологических условиях, когда большая часть крови скопилась в расширенных и проницаемых капиллярах и депо, вазопрессин, будучи введен в умеренных дозах парэнтерально, лучше всего — внутривенно, может вернуть в венозную систему застоявшуюся кровь путем сужения и уплотнения капилляров и таким образом повысить сильно упавшее количество циркулирующей крови.²

Очищенный вазопрессин выпущен под названием *пипрессина* (Pitressin), *тонефина* (Tonephin), *вазофизина* (Vasophysin); в смеси с окситоцином (Oxytocin), он содержится, и притом также в действующих количествах, в остальных продажных препаратах, приготовляемых из задней доли гипофиза.

Поэтому всегда, когда препараты применяются внутривенно в больших дозах, особенно с акушерскими целями (для усиления родовых потуг или в послеродовом периоде) или же для возбуждения кишечной перистальтики, следует иметь в виду возможность вредного воздействия на кровообращение.³

Согласно наблюдениям Cushing'a,⁴ если ввести человеку питуитрин в III желудочек мозга, то вместо наблюдающейся в остальных случаях мертвенной бледности развивается сильное покраснение кожи, потоотделение, слюнотечение и рвота.

Действие на кровообращение другой известной составной части питуитрина, *окситоцина* (Oxytocin) — *Pitocin*, *Orasthin*, *Gynophysin* и т. д. — очень существенно отличается от вазопрессина. Это возбуждающее матку вещество оказывает на сосуды *гистаминоподобное* действие с падением кровяного давления, но без увеличения объема печени; на сердечные сокращения и протекание крови через венечные сосуды окситоцин не оказывает влияния.⁵

1932, Bd. 168, S. 693). Это облегченный благодаря расширению печеночных артерий и вен отток крови усиливается, согласно P. Holtz'y (Journ. of Physiol., 1932, vol. 76, p. 149), одновременным открытием печеночных затворов печени собаки. Последнее вызывается главным образом содержанием окситоцина в препаратах питуитрина и пипрессина. Печеночная артерия кошки суживается от пипрессина, окситоцин же на нее почти не действует.

¹ L. T. Poulsso n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 120, S. 120; Krogh, см. выше; ср. Drinker, Journ. of Physiol., 1927, vol. 63, p. 249.

² H. Eppinger u. H. Schürmeyer, Kl. Woch., 1928, S. 777; M. J. Smith, Journ. of Pharm., 1928, vol. 34, p. 239. О применении при коллапсе и шоке см. K. F. Wenckebach; при бери-бери: Klin. Woch., 1932, S. 1641.

³ P. Wermer, Kl. Woch., 1930, S. 779, u. Med. Kl., 1930, S. 488; C. L. Rose, Journ. of Lab. a. Cl. Med., 1929, vol. 15; Knoefel, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1932, vol. 30, p. 243. Сужение сосудов кожи и слизистых оболочек содержащими вазопрессин экстрактами гипофиза может быть использовано для замены адреналина при местной проводниковой анестезии.

⁴ H. Cushing, Proc. Nat. Acad. Sci. 1931, vol. 17, u. 1932, vol. 18.

⁵ H. Mautner a. E. P. Pick, см. выше; J. H. Gaddum, Journ. of Physiol., 1928, vol. 65, p. 434; P. Holtz, см. раньше.

Окситоцин
статина, с к
Действие
ственно, зав
ствущего в
также от
опытах, гд
сосуды, о
анализа дей
часто содерж
как к данн
шаяся атро
сужение), та
нечных сосу
Камфора
бостью серди
Естественная
весины вост
Это цикл
рый можно
части терпе

Натурал
ные, хруп
образным
в количест
в эфире.
может бы
оптически
ственно
и клинич
изомеры
и терапев

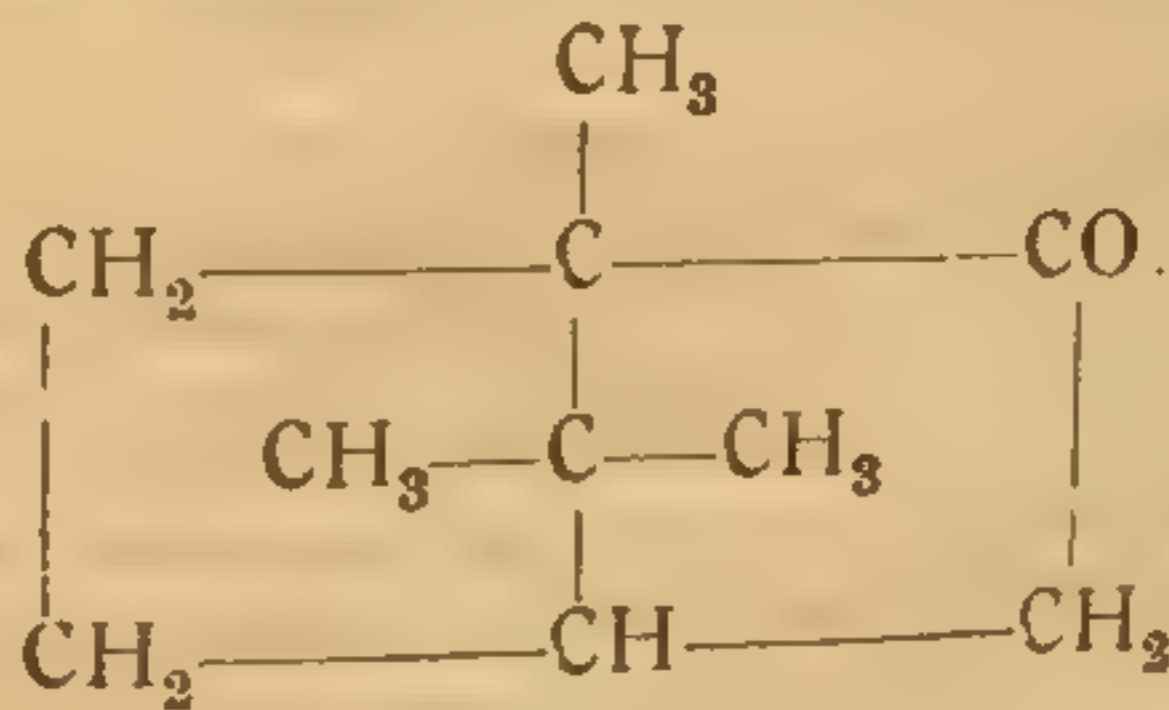
¹ Разб
1929, Bd. 1
H. 2, 2. Teil
1930, Bd.
F. Krau
38 г.

Окситоцин, как и вазопрессин, разрушается щелочами и этим отличается от гистамина, с которым сходен по своему действию.

Действие на кровообращение всего экстракта задней доли, естественно, зависит от количества содержащихся в ней прессорно действующего вазопрессина и депрессорно действующего окситоцина, а также от вида животного. Поэтому прежние данные, полученные в опытах, где испытывалось действие смеси обоих веществ на сердце и сосуды, очень противоречивы и не могут быть использованы для анализа действия на кровообращение, тем более, что эти препараты часто содержали в качестве примеси также и гистамин. Это относится как к данным, полученным на сердце (диастолическая, не снимающаяся атропином остановка) и сосудах лягушки (расширение или сужение), так и к противоречащим друг другу данным опытов на вечных сосудах и сосудах туловища млекопитающих.¹

Камфора и родственные ей средства. Для борьбы с острой слабостью сердца во многих случаях может служить камфора (Camphora). Естественная камфора получается возгонкой (с водяным паром) древесины восточно-азиатского дерева *Cinnamomum (Laurus) Camphora*.

Это циклический кетон — углеводород формулы $C_{10}H_{16}O$, который можно получить окислением пинена $C_{10}H_{16}$, главной составной части терпентинного масла.



Камфора $C_{10}H_{16}O$

Натуральная или японская камфора представляет собой бесцветные, хрупкие, кристаллические, легко возгоняющиеся куски с своеобразным запахом и жгуче-горьким вкусом, в воде растворима только в количестве 0,17%, в спирте — легко, очень хорошо — в масле и в эфире. Камфора — вязкое вещество, но, будучи смочена спиртом, может быть растерта в порошок (Camphora trita). Японская камфора оптически активна, вращает плоскость поляризации вправо, искусственно приготовленная оптически неактивна. Экспериментальные и клинические исследования показали, что эти оптически различные изомеры по своему действию имеют одинаковую фармакологическую и терапевтическую ценность.²

¹ Разбор старой литературы у P. Trendelenburg'a, Die Hormone, 1929, Bd. 1; также у R. Rigler u. I. Rothberger, Bethes Hnbch., Bd. 7, H. 2, 2. Teil, S. 998; Staub u. W. Grassmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 154, S. 317.

² Joachimoglu, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920—1922, Bd. 88 u. 98; F. Kraus, Med. Kl., 1924, Nr. 22.

* Наряду с естественной японской камфорой (правовращающей) ФVII допускает и искусственную камфору, оптически недеятельную и левовращающую. Искусственная камфора получается из скипидара (пинена), а в СССР в 1929 г. основано единственное в мире производство камфоры из пихтового масла, содержащего 30—40% борнилацетона, 10—20% камфена и до 10% пинена. Пихтовое дерево растет преимущественно в б. Вятской губ. и Сибири («Фармацевтические препараты», Справочник ОНТИ, 1934). *

Камфора всасывается медленно, а всосавшись, быстро переходит в парное соединение с глюкуроновой кислотой $\text{CNO}(\text{CNOH})_4\text{COOH}$, образуя камфоглюкуроновую кислоту, и таким образом обезвреживается.¹ Такому же обезвреживающему синтезу подвергаются многочисленные, в особенности циклические соединения.

В зависимости от дозы камфора оказывает на сердце *положительное инотропное и хронотропное действие*. Или — при больших дозах — подобно наркотикам, является парализующим и *ослабляющим* средством. В опыте на нормально бьющемся сердце камфора в узких границах правильно выбранных доз благоприятствует *нотопно* вызываемому сокращению мускулатуры желудочков, между тем как *немного более крепкие растворы* действуют уже *неблагоприятно* на возникновение и проведение возбуждения, а еще более крепкие *парализуют сердце*.

Оптимальное улучшение сердечной деятельности лягушки Joachimogli нашел при разведении камфоры в рингеровском растворе 1:2500, 1:5000. Более крепкие растворы уже вызывают диастолическую остановку, причем снимается проведение возбуждения от верхних частей сердца к желудочку.² Но если с самого начала собственное нормальное возникновение возбуждения желудочка лягушки выключено перевязкой на границе между предсердиями и желудочками, и желудочек сокращается под влиянием раздражений в искусственном ритме, то усиление камфорой возникновения нотопного возбуждения и его последствия, конечно, не могут быть обнаружены.³

* По опытам Михеева, поставленным в лаборатории проф. В. В. Савича, камфора в насыщенном растворе вызывает в изолированном сердце лягушки выделение веществ, быстро восстанавливающих сокращения сердца, остановленного камфорой. (По опытам Joachimogli, без введения этих веществ восстановление сокращений наступает медленно). Кроме того, по опытам той же лаборатории, слабые растворы камфоры (1:75 000, 1:500 000) усиливают выделение адреналиноподобных веществ сердцем при раздражении током симпатических нервов. Реакция сосудов на адреналин под влиянием растворов камфоры тоже усиливается (диссертация, защищенная при Всесоюзном институте экспериментальной медицины в 1935 г.). Наконец, правовращающая камфора препятствует разложению адреналина.*

¹ O. Schmiedeberg u. Hans Meyer, Zeitschr. f. phys. Chemie, 1879, Bd. 3, S. 422.

² Fröhlich u. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, Bd. 84, S. 250.

³ Так было в опытах Junkmann'a (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 105), которые поэтому не могут считаться доказательным опровержением положения о возбуждающей и регулирующей сердце действии камфоры.

Вызываемое крепкими растворами камфоры (0,05—0,1%) ослабление или полная остановка в диастоле сердца лягушки быстро исчезает после замены содержащего камфору раствора нормальным и после этого остается, как правило, очень значительное «последующее улучшение» в виде увеличения, по сравнению с нормой, пульсового и минутного объема. Сердце лягушки может приспособляться к умеренно ослабляющему раствору камфоры (приблизительно 0,2%) и биться много часов подряд, иногда даже сильнее, чем до камфоры.¹ Одновременно с этим симпатомимическим усилением сердца происходит соответствующее *ослабление* (не паралич, как от атропина), *тормозящего действия п. vagi*.² Если подвергнуть действию паров камфоры сердце, доведенное мускарином до вагальной остановки, или нанести на него минимальные следы раствора камфоры в NaCl, то остановка прерывается более или менее частыми сокращениями, в то время как продолжающееся возбуждение п. vagi еще обнаруживает себя большим диастолическим расслаблением³ сердца. Если раздражать еще возбудимый в других отношениях ствол блуждающего нерва, то его тормозящее сердце действие может отчасти или совсем отсутствовать; одновременно бывает облегчено *проведение возбуждения от предсердия к желудочку*. При некоторых условиях камфора может даже снять полный сердечный блок. При правильно подобранной дозировке камфора снимает и систолическую тоническую остановку, вызванную веществами группы наперстянки. В этих случаях, кроме восстановления возникновения возбуждений и проведения их, может быть, играет роль и понижение камфорой⁴ тонуса.

То, что сказано здесь относительно сердца лягушки, наблюдалось и на сердце теплокровного: усиливающее и тормозящее действие и на сердце полностью зависит от действующей концентрации яда, так что, в зависимости от условий опыта, результаты могут быть различными. На переживающем, питаемом кровью по Langendorff'у сердце кошки или кролика не каждый раз удается вызвать усиление функции,⁵ но, как правило, это удается на сердце морской свинки изолированной по Лангендорфу.⁶ При пропускании через сердце этого животного локковского раствора, содержащего камфору в концентрации $0,3 \times 10^{-6}$, обнаруживается заметное, развивающееся тотчас же за устранением яда, повышение функции (Nachbesserung, рис. 66).

Еще заметнее выступает усиливающее двигательное, точнее —

- ¹ Heubner, Arch. f. Heilk., 1870, Bd. 9; Joachimoglu, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 80; Handovsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 99; R. Kathagi, Mitt. Pharm. Inst. Univ., Okayama 1925.
- ² O. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 70, S. 323; R. Kathagi, см. выше; Stross, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1876, Bd. 5.
- ³ Harnack u. Witkovsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, Bd. 95.
- ⁴ Fröhlich u. Grossman, ibid., 1917, Bd. 82, S. 177.
- ⁵ Seligmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 52; van Egmond, Pflüg. Arch., 1920, Bd. 180, S. 149.
- ⁶ Siegel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 110.

облегчающее и усиливающее возникновение возбуждения действие камфоры на сердце, предварительно поврежденном химическим воздействием. По отношению к остронаркотическим ядам, например хлорал-гидрату, камфора является антагонистом, и даже в тех случаях, когда сердце хронически и необратимо отравлено, например, мышьяком или фосфором, его ослабленная функция, под влиянием камфоры, на время значительно усиливается.

Даже в том случае, когда сердце уже в течение нескольких минут совершенно прекратило свою деятельность, камфора вновь вызывает его сокращение.¹ Всего безупречнее можно показать это противодействие камфоры влиянию парализующих сердце ядов на изолированно и искусственно питаемом сердце лягушки, если во время отравления раствором, содержащим хлоралгидрат, к этой ослабляющей сердечную деятельность промывающей жидкости прибавить через некоторое время камфору или же подействовать на сердце очень разведенным раствором ее (1 : 10 000, 1 : 20 000 в рингеровском растворе). Несмотря на продолжаю-



Рис. 66. Переживающее (изолированное) сердце кролика, питаемое рингеровским раствором (по G o t t l i e b'у²).

щееся действие угнетающего яда, частота и амплитуда сокращений во время пропускания через сердце камфоры снова увеличивается. Это улучшение деятельности может быть вызвано на поврежденном сердце лягушки такими дозами камфоры, которые почти не действуют на нормальное сердце.³

Усиление, учащение и в особенности регулирующее влияние на сокращения в результате действия камфоры непосредственно наблюдались также на изолированном и различными способами поврежденном сердце крысы⁴ (рис. 67), равно как и защитное влияние предварительной обработки сердца камфорой против последующего отравления хлороформом. Следовательно камфора может не только усилить сокращения желудочка, но и сделать их правильно происходящими, т. е. регулировать их, если возникновение возбуждения по временам выпадает или угрожает угаснуть. Это регулирующее действие камфоры было установлено и клинически при некоторых аритмиях сердца.⁵

¹ A. B ö h m e, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 346; ср. J. H ä m ä l ä i n e n, Skand. Arch. f. Physiol., 1908, Bd. 21, S. 64.

² Hefters Handbuch, 1923, I; G o t t l i e b, Camphergruppe.

³ J o a c h i m o g l u, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 80, S. 259.

⁴ A. F r ö h l i c h u. P o l l a k, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 86, S. 127.

⁵ v. d. V e l d e n, Zbl. f. Gefäskrankheiten, 1916, Bd. 8.

за нормально ра
камфоры или не
Самой частью пр
зодермий. т. е. с
переживающем сер

А — промывание но
форой (1 : 10 000); С

трическим раздра
правило, примен
раздражение атри
лудочком пути п
ждения» (W ü h l
шего.³ Предвар
к этим расстрой

Нормаль
Рис. 68. Серд
Стрелки обозн
мально на до

Если в
ственном д

¹ F r ö h
² S e l i
1905, Bd. 2,
S. 389; B o r
W i n t e r b
ривает это
³ H a b e
⁴ F r ö h
⁵ S e l i

На нормально работающем, здоровом сердце все эти стороны действия камфоры или не проявляются или едва заметны.

Самой частой причиной аритмии у человека является *трепетание и мерцание предсердий*, т. е. слишком частые и слабые сокращения. Экспериментально на переживающем сердце млекопитающего легко вызвать *мерцание желудочка* элек-

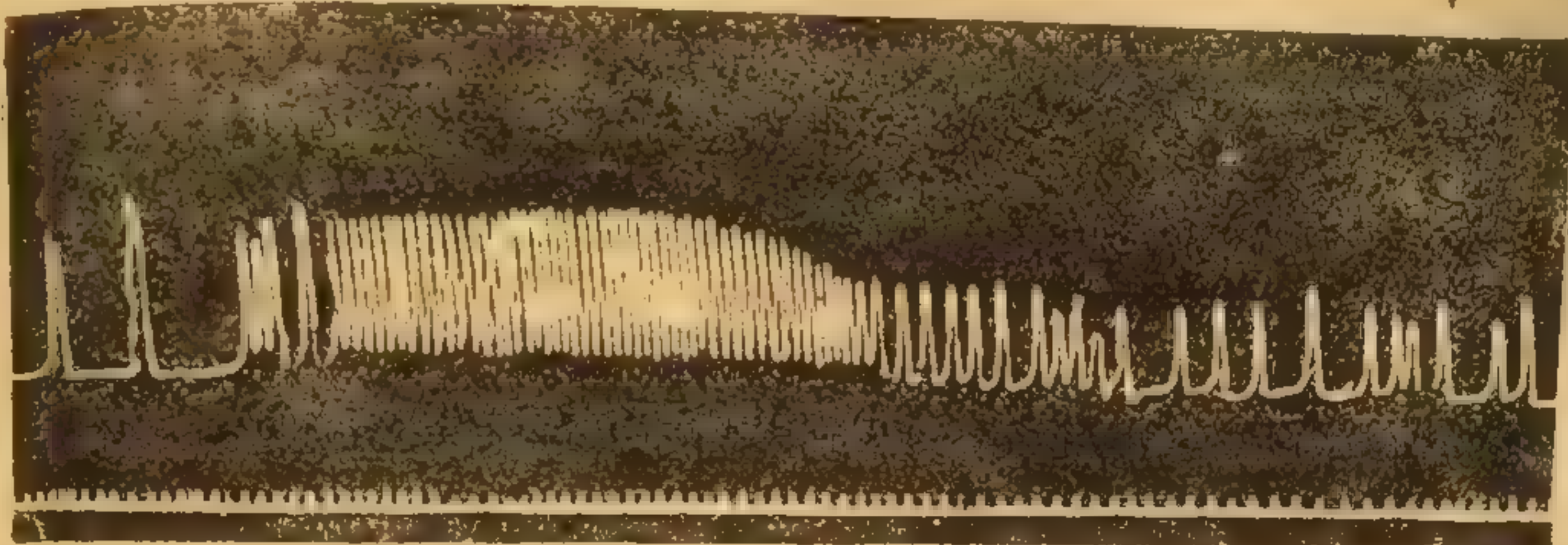
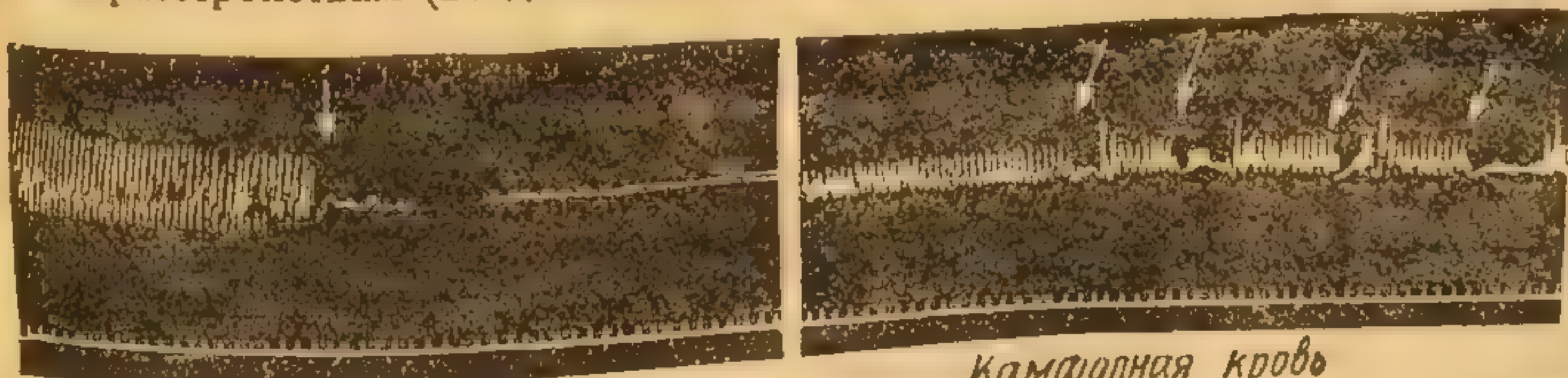


Рис. 67. Поврежденное сердце крысы.

А — промывание нормальной кровью, пульс с перерывами, неровный, при В — кровь с камфорой (1 : 10 000); С — снова нормальная кровь. Читать справа налево (по А. Fröhlich'у и L. Pollak'у).

трическим раздражением. Это мерцание легко снимается или тормозится, как правило, применением камфоры² (рис. 68). На сердце лягушки фарадическое раздражение атриовентрикулярной воронки, т. е. связывающего предсердие с желудочком пути проведения возбуждений, вызывает состояние «волнения и возбуждения» (Wühlen u. Wogen), соответствующее мерцанию сердца млекопитающего.³ Предварительное введение камфоры делает сердце мало чувствительным к этим расстройствам (воздействиям, вызывающим расстройство *) ритма.⁴



Нормальная кровь

Камфорная кровь

Рис. 68. Сердце кошки, питаемое сперва нормальной, затем камфорной кровью. Стрелки обозначают электрические раздражения, вызывающие мерцание сердца, нормально на долгое время, а при камфоре — очень кратковременно (по Seligmann'у).

Если в предшествующем изложении речь шла только о непосредственном действии камфоры на сердце, то из этого нельзя заключать,

¹ Fröhlich u. Pollak, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 86.
² Seligmann, см. выше; Gottlieb, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1905, Bd. 2, S. 385, u. 1906, Bd. 3, S. 588; Klempner, ibid., 1907, Bd. 4, S. 389; Boruttau, ibid., 1919, Bd. 20—опыты на сердце кошек и собак; Winterberg, ibid., 1906, Bd. 3; Hering, Physiol. Zbl., 1905, Bd. 19, оспаривает это положение.
³ Haberlandt, Zeitschr. f. Biol., 1915, Bd. 61, S. 1.
⁴ Fröhlich u. Grossmann, см. выше.
⁵ Seligmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 52, Nr. 2.

что камфора не оказывает определенного влияния и на сосудистую систему. Однако о прямом местном действии на кровеносные сосуды известно мало. Небольшие дозы камфоры могут расширять ¹ коронарные сосуды. Опыты с пропусканием через другие органы (бедро лягушки, кроличье ухо, почка и т. д.) обнаружили сужение под влиянием очень разведенных растворов (0,005—0,01%), ■ при больших дозах — активное расширение сосудов. ² Наступающая при местном применении (содержащие камфору пасты, втирания) гиперемия кожи могла бы иметь в этом достаточное объяснение. С такой целью часто пользуются камфорой при лечении суставных болей, ischias'a и т. д. ^{3*}

При некоторых условиях камфора может оказывать влияние на всю артериальную систему через центральную нервную систему. Большие, вызывающие судороги, дозы, введенные подкожно или per os, приводят к возникновению периодического, не зависящего от мышечных судорог центрально-вазоконстрикторного повышения кровяного давления. Однако при лечебном применении камфоры это совершенно не учитывается. Внутривенное введение рингеровского раствора, содержащего камфору (около 0,17%), может иногда при применении в дозах, не вызывающих токсических симптомов (0,01 г на 1 кг) быть причиной повышения кровяного давления, правда — у нормального животного едва заметного ⁴ и, повидимому, более ясно выраженного при имеющейся вялости сосудов ⁵ (наркоз, инфекции).

Если это зависит хотя бы от слабого возбуждения камфорой сосудистых центров в мозгу, то мы имеем дело, как и при облегчении возникновения возбуждения в сердце, с частным проявлением общей способности камфоры прямо или косвенно повышать нервную возбудимость. ⁶ Признаками такого повышения возбудимости являются, не считая наступающих только при остром отравлении эпилептиформных судорог, повышение рефлексов лабиринта, ⁷ усиление психомоторных

¹ Fröhlich u. Pollak, *op. R. Bodo*, *Journ. of Physiol.*, 1922, vol: 64. По С. П. Завадской (S. P. Zawadskaja) (цит. по R. Riegler u. C. I. Rothberger in *Bethes Handb. d. Physiol.*, Bd. 7/2, S. 1012) расширение венечных сосудов может наступать и на человеческом сердце.

² Winterberg, *Pflüg. Arch.*, 1903, Bd. 94; R. Katagi, *Mitt. Pharm. Inst. Univ. Okayama*, 1926.

^{3*} Местное сосудорасширяющее влияние камфоры всего естественнее объяснить аксонрефлекторным действием *.

⁴ v. Esveld, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, Bd. 149.

⁵ Pässler, *D. Arch. f. kl. Med.*, 1899, Bd. 64; Katagi, см. раньше; Bijlisma, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1926, Bd. 115, S. 263, наблюдал на децеребрированных и «таламусных» кошках длительные повышения кровяного давления от внутривенного введения камфоры ■ растворе поваренной соли; ср. Stross, *ibid.*, 1928, Bd. 131, S. 18.

⁶ Судя по потреблению кислорода эритроцитами, тканевое дыхание может быть повышено камфорой на 40%; W. Lipschitz, P. Meyer, R. Salomon, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, Bd. 148. Нужно напомнить ■ об оживлении вялых побегов растений камфорой, как это показал J. C. Bose (Calcutta), *Die Pflanzenschrift*, Höfler, Leipzig 1928.

⁷ Jonkhoff, *Acta oto-laryng.*, Stockholm 1922, vol. 4, p. 450.

функций мозга,¹ понижение порога возбудимости у лягушечьего нерва,² возбуждение центра потоотделения (M a g t e, 1878) и дыхательного центра;³ не на последнем месте стоит и противодействие токсическому параличу большого мозга и дыхания.⁴

* По данным К а д ы к о в а, ставившего на кроликах опыты с введением в v. и a. carotis раствора камфоры в дефибринированной крови, введение в кровь этого раствора вызывает вначале падение кровяного давления, а затем его повышение. Как отрицательная, так и положительная фазы зависят от исходной высоты кровяного давления. При низком давлении особенно выражена положительная фаза, при высоком — отрицательная. В этих изменениях давления основную роль играют сосуды периферии (кожи и мышечной ткани).^{5*}

В. Б а р а н о в и Е. Н. С п е р а н с к а я,^{6*} при внутриартериальном введении кошкам и собакам камфоры в виде эфирной эмульсии в физиологическом растворе, наблюдали повышение кровяного давления как у нормальных животных, так и у таких, у которых кровяное давление было понижено под влиянием гистамина, пептона или кураре. Введение того же раствора в вену вызвало резкое понижение давления. При контрольных опытах с введением эмульгированного эфира не наблюдалось изменений кровяного давления. Кровяное давление повышалось при полном отсутствии судорог, а также и у кураризованных животных. Повышение давления наблюдалось также и при децеребрации, декапитации животных и полном разрушении центральной нервной системы, почему должно быть объяснено периферическим действием камфоры. Усиление деятельности сердца (правого желудочка) наблюдалось лишь тогда, когда кровяное давление уже достигало максимума, а в некоторых опытах усиления сердечной деятельности при повышении кровяного давления вовсе не наблюдалось.

Исследуя действие камфоры при падении кровяного давления у животных, вызванном гистамином и пептоном, те же авторы обнаружили, что при устранении коллапса наблюдается обычно при повышении давления уменьшение объема селезенки. Печень и кишечник в одних случаях уменьшались в объеме (активная реакция), в других — увеличивались (пассивная реакция). По мнению авторов, уменьшается объем тех органов, которые у данных животных являются кровяными депо. *

¹ Stross, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1924, Bd. 104; A j a z z i - M a n c i n i, Arch. int. de Pharmacodyn., 1925, vol. 30, p. 385.

² H a n d o v s k y a. Z a c h a r i a s, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 100.

³ W i n t e r b e r g, Pflüg. Arch., 1903, Bd. 94; W i e l a n d, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 79.

⁴ G o t t l i e b, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1892, Bd. 30, S. 21; I s a a k, Pflüg. Arch., 1913, Bd. 153, S. 491.

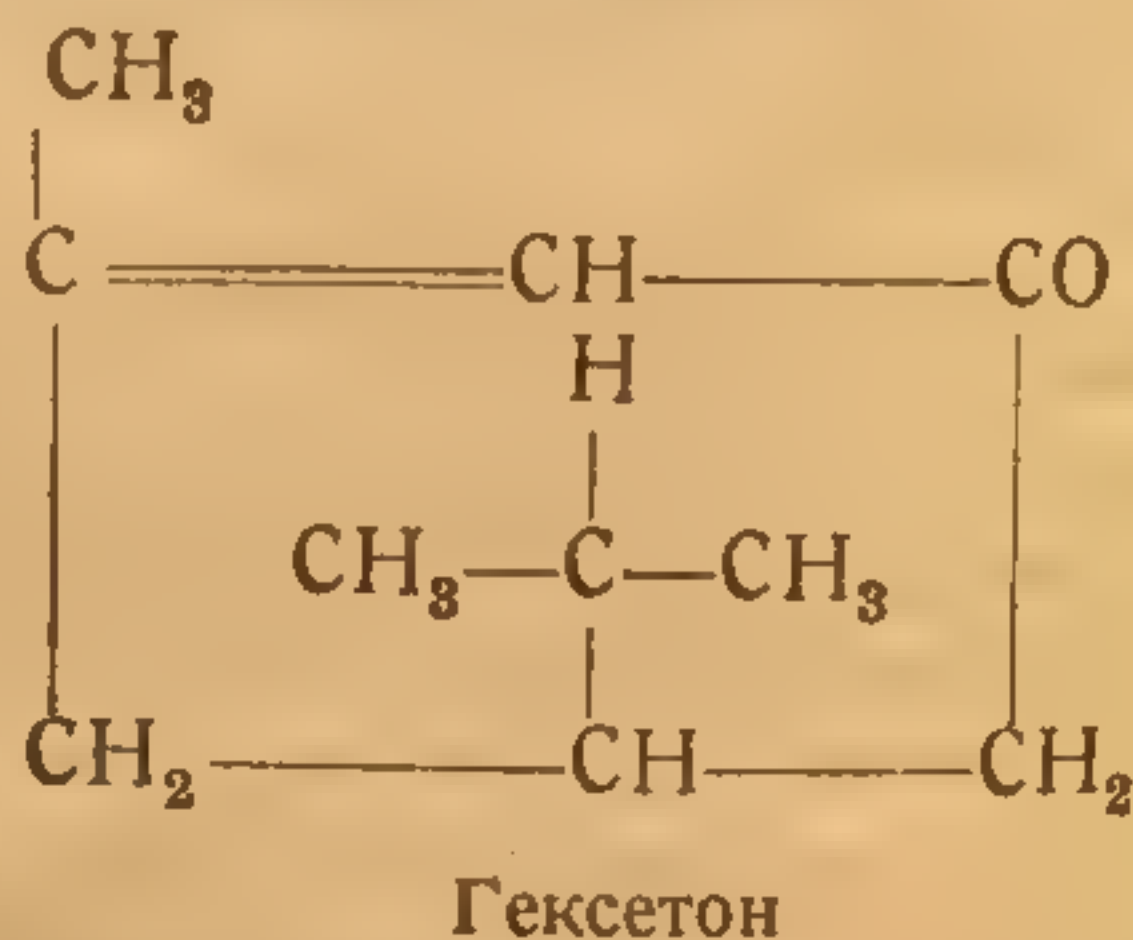
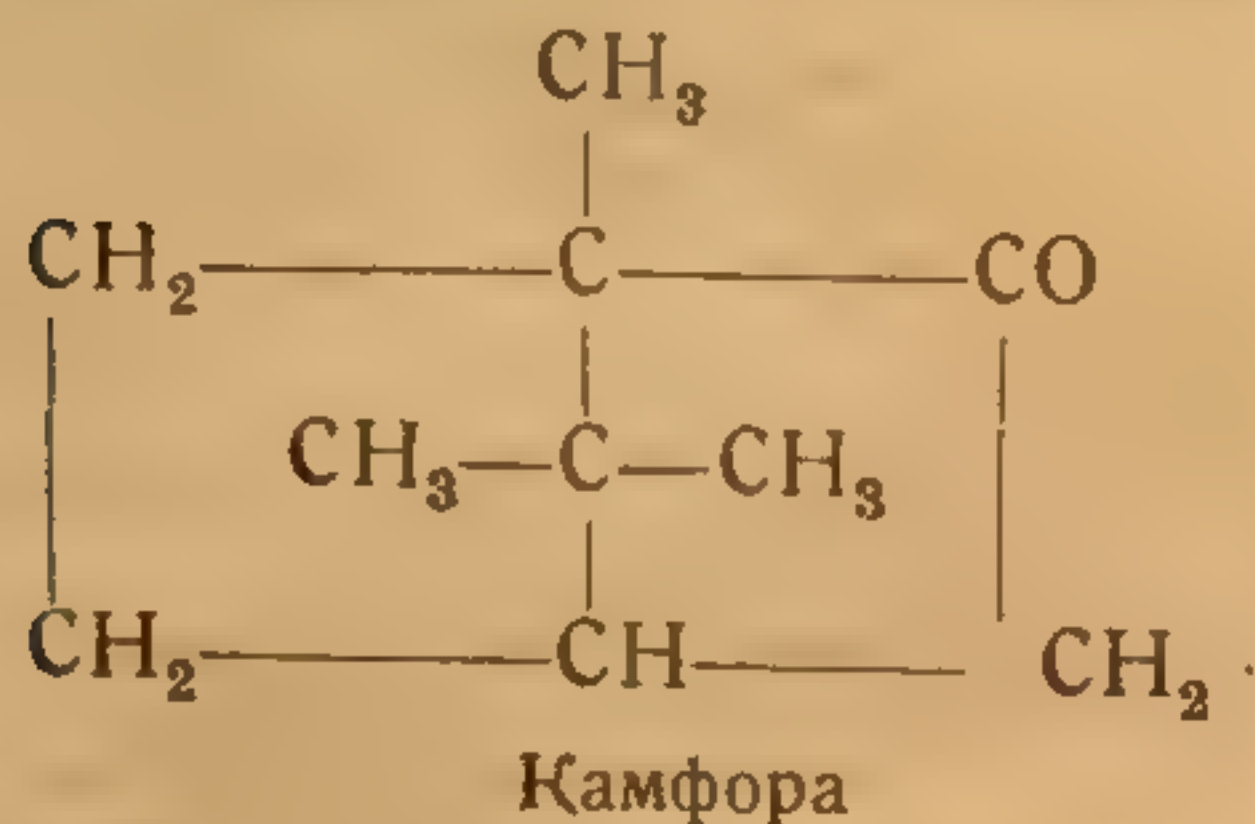
^{5*} Б. И. К а д ы к о в, XV Международный физиологический конгресс, Тезисы, 1935, стр. 181*.

^{6*} В. Б а р а н о в и Е. С п е р а н с к а я - С т е п а н о в а (W. Baranoff u. E. Speranskaja-Stepanova), Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1931, Bd. 78, H. 3/4.*

Что касается применения камфоры у больного человека, то главным показанием считается *острая слабость сердца* при агонии, в случаях отравления и в особенности при септических инфекциях с быстрым, часто едва прощупываемым пульсом и останавливающимся дыханием. Многократные подкожные или внутримышечные инъекции крепкого камфорного масла (Ol. Camphorae forte — 20%) в достаточном количестве (1—4 см³), также и камфорно-рингеровского раствора,¹ или внутривенное введение, как известно, в короткий срок улучшают пульс, заставляя сердце биться полнее и правильнее. В этом участвует как отмеченное выше действие на возникновение возбуждений в сердце, так и влияние на венечное кровообращение, а может быть и оживление токсически угнетенных сосудодвигательного и дыхательного центров, потому что всякое обеднение кислородом (вызванное в данном случае недостаточностью этих центров, устраняемой камфорой *) уже само по себе обуславливает недостаточность сердца.

Безопасно ввести подкожно в течение суток 4 — 5 г камфоры в виде камфорного масла. Возбуждаются дыхательные и сосудистые центры, а усиление кровоснабжения кожи уже после малых доз вызывает субъективное ощущение тепла. Большими дозами можно понизить лихорадочно повышенную температуру тела.

Химически и фармакологически близок к камфоре *гексетон* (Hexeton), изомерный с ней метил-изопропил-циклогексенон.²



Гексетон — едва растворимая в воде маслянистая жидкость, легко растворимая в 10% растворе салицилового натрия и в таком виде применяется в 1% и 10% растворе. Действие гексетона по характеру сходно с действием камфоры, но в некоторых отношениях значительно

¹ Эмульсии камфоры, которые могут быть введены в вену, указаны Н а п о в с к у (Kl. Woch., 1923, Nr. 23); соединения, содержащие около 28% камфоры, — с дезоксихолевой кислотой — *кадехол* (Cadechol) или с апохолевой кислотой — *камфохол* (Camphochol) — повидимому, легче всасываются слизистой кишечника, чем простая камфора. Так называемые растворы камфоры «Höchst» (Camphorlösung Höchst) представляют ее растворы в диэтилине (диэтиловый эфир глицерина); так как сам диэтилин вызывает повышение кровяного давления вследствие возбуждения спинномозгового сосудистого центра, то входящий в «Camphorlösung Höchst» диэтилин поддерживает это действие камфоры (I. G. Bijlisma u. van Esveld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 144, S. 32).

² Gottlieb u. Schulemann, Krehl u. Franz, D. med. Woch., 1923, Nr. 5.

превосходит е
кровяного давл
ых 2 и к воз
же, как камф
Гексетон м
внутримышеч
Два други
то кардиазол

и корамин —

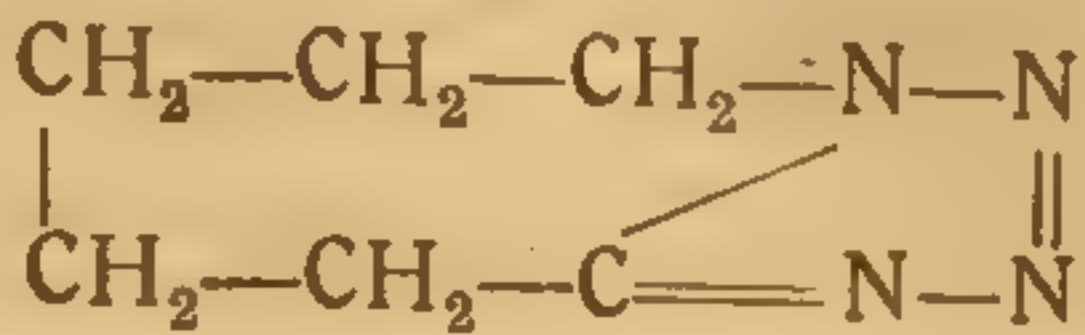
Кардиазол
верно влия
сердце и, в
окисление
работу серд
проведение
сокращение
сокращения

¹ Т. А. m
ibid., 1924, 1
² Stro
1930, Bd. 14
с чистым ге
ski, Compt
ствие следу
³ Lip
⁴ K. F
Nr. 35; F.
O. Eichl
S. 110; V
bel u. G
St. I
f. d. ges. e
Beutel,
F. H
u. Pharm.,
(Arch. inter
ленбург
1930, Bd. 1

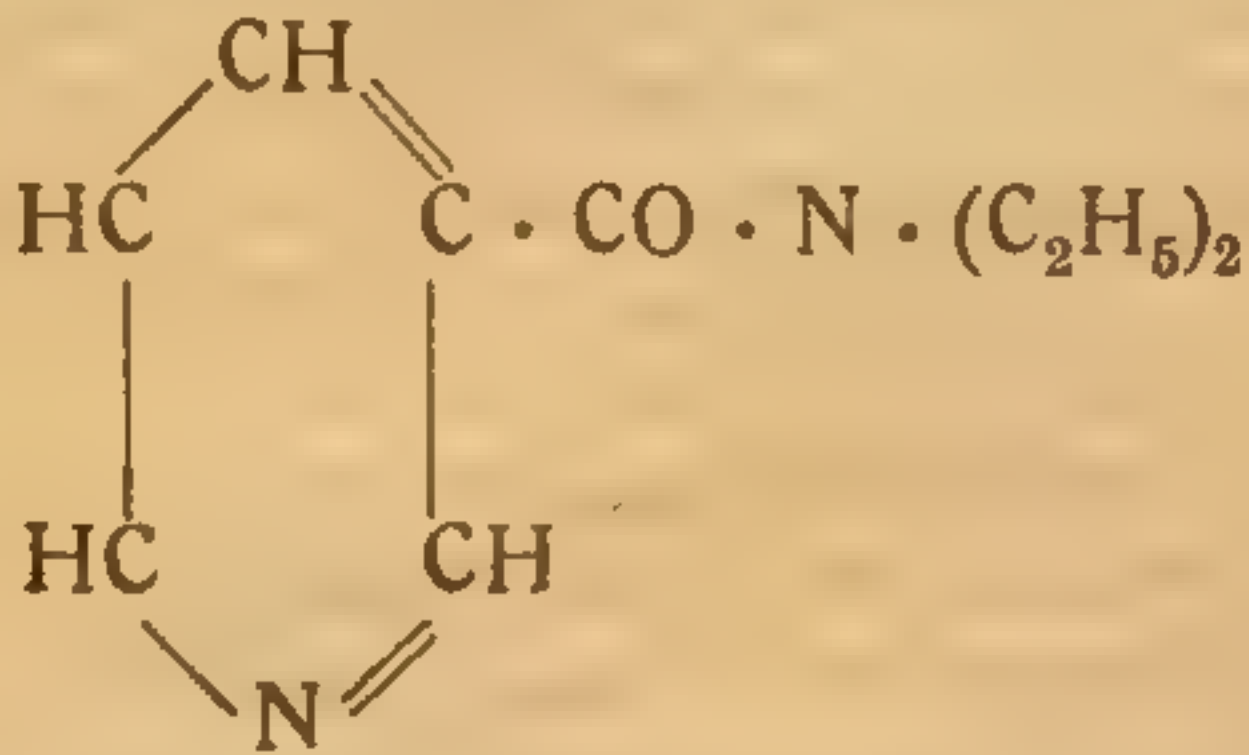
превосходит его по силе. ¹ Это относится в особенности к повышению кровяного давления у наркотизированных и децеребрированных животных ² и к возбуждению дыхания. Клеточное дыхание усиливается так же, как камфорой. ³

Гексетон можно применять внутривенно (1 см³ 1% раствора) или внутримышечного (1 см³ 10% раствора).

Два других средства, которые обычно ставят рядом с камфорой, это кардиазол — пентаметилентетразол ⁴



и корамин — диэтиламид пиридинкарбоновой кислоты.⁵



Кардиазол и корамин отличаются от камфоры тем, что они менее верно влияют на номотопное образование возбуждений в здоровом сердце и, в отличие от камфоры, не обладают общим усиливающим окисление действием. Кардиазол, повидимому, все же усиливает работу сердечной мышцы (по опытам на сердце лягушки), ускоряет проведение возбуждения и, в особенности, усиливает и регулирует сокращение сердца, противодействуя влиянию ядов, угнетающих сокращения сердца. *

- 1 T. Amokawa, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1924, Bd. 101; A. Guth, ibid., 1924, Bd. 104, S. 375; R. Schön, ibid., 1926, Bd. 113, S. 257.
2 Stross, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, Bd. 130; v. Esveld, ibid., 1930, Bd. 149; Gremels, ibid., 1930, Bd. 153. Эти данные, полученные в опытах с чистым гексетонем, опровергают предположение Модраковски и Sikorski, Comptes rendus Soc. Biol., 1925, в том, что в продажном гексетоне действие следует приписать салицилату.
3 Lipschitz и сотр. см. раньше.
4 K. F. Schmidt, F. Hildebrandt u. Krehl, Kl. Woch., 1935, Nr. 35; F. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 116; O. Eichler u. F. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, Bd. 116, S. 110; Voss, ibid., 1926, Bd. 118, S. 259, u. R. Schön, см. выше; K. Schübel u. Gehlen, ibid., 1928, Bd. 133, S. 295.
5 St. Faust, Schweiz. med. Woch., 1924, Nr. 10; Uhlmann, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1924, Bd. 43, S. 556; Schübel, Kl. Woch., 1925, Nr. 47; Beutel, Med. Klin., 1927, Nr. 19.
6 F. Hildebrandt с сотр., см. выше; Strube, Arch., f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 121; Stross, ibid., 1926—1928, Bd. 114 u. 130; I. M. Watt (Arch. intern. de Pharm., et de Thér., 1929, vol. 36) отрицает всякое значение кардиозола как сердечного тонизирующего средства; того же мнения и Trendelenburg (Med. Kl., 1929, Nr. 41) u. H. Gremels (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 153).

Так же действует и **корамин**,¹ которому приписывают более сильное и длительное защитное действие против последствий при *отравлении наркотическими*, равно как хорошее пробуждающее действие в этих случаях. Оба вещества длительно возбуждают *сосудодвигательные центры* и сенсibiliзируют их к возбуждающему действию углекислоты; оба являются сильно *возбуждающими дыхание*, в особенности корамин, который может вызвать усиление дыхания, длящееся часами.²

Оба вещества, по достоверным клиническим наблюдениям,³ при одновременном назначении их со строфантином, весьма пригодны для того, чтобы воспрепятствовать появлению развивающегося иногда после *внутривенного введения строфантина* угрожающего жизни замедления пульса.

Рекомендуют к каждой дозе строфантина (около 0,25 мг) прибавлять 1 см³ раствора корамина или кардиазола. Далее, кардиазол ослабляет тонус гладких мышц и может быть применен для того, чтобы в некоторых случаях прекратить *спазмы кишек*, а также бронхов при *бронхиальной астме*, а при бронхостенозах облегчить отхаркивание.⁴

Кардиазол — легко растворимый в воде порошок. Его применяют внутрь несколько раз в день по 0,1 г в таблетках или по 20 капель; парэнтерально — 10% раствора два раза в день по 1 см³. Корамин — маслянистая, смешивающаяся с водой жидкость — применяется в 26% (25% *) растворе per os (20—25 капель) и парэнтерально (1—2 см³).

Стрихнин. Стрихнин является средством, обладающим наиболее типичным прямым действием. Его влияние на кровообращение является частью его общего действия на центральную нервную систему. Терапевтически важен тот факт, что *повышение возбудимости вазомоторных центров наступает еще до того*, как появляются симптомы *тетануса*.

Слабые чувствительные раздражения, например раздувание шерсти у кролика в этом состоянии, вызывают сильное рефлекторное повышение кровяного давления; *длительное же повышение давления* наступает у нормального животного только тогда, когда рефлекторная воз-

¹ Bürgi u. Gordonoff, Med. Kl., 1928, Nr. 37; H. Killian u. F. Ohlmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 163, S. 122; R. Zunz u. P. Tremonti, Arch. int. de Pharm., 1931, vol. 41, p. 1, и Comptes rendus Soc. Biol., 1931, vol. 107, p. 26 и 1582. Корамин теряет свое возбуждающее действие на морфинизированных кроликов и хлорализованных собак после деиннервации sinus caroticus, между тем как кардиазол возбуждает также и непосредственно дыхательный центр. Ср. L. Ascher, Kl. Woch., 1928, S. 1693, и A. H. Maloney et A. L. Tatum, Arch. int. de Pharmacodyn., 1932, vol. 42, p. 200, которые нашли, что при снe, вызванном препаратами барбитуровой кислоты, кардиазол и корамин, в противоположность воздействию на другие снотворные, оказались недействительными. Ср. также P. Moritsch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 168, S. 249.

² Schübel, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1926, Bd. 48; L. W. van Esveld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 149, S. 348.

³ K. Fahrenkamp, Med. Kl., 1927, Nr. 5; Fr. Uhlmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1932, Bd. 158, S. 515 — о кальции-корамине (усиление корамин действия роданистого кальция).

⁴ Januschke, Med. Kl., 1931, Nr. 40.

...тивность дви
...лени. При у
...сторог гораздо
...лучить состо
...ступили судоро
...отром отрав
...внчных расстро
...писывают стр
...бной мышцы
...все сосудистые
...ваются только

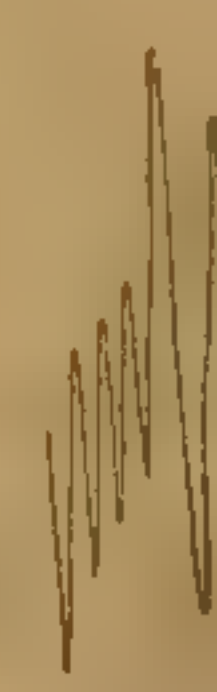


Рис. 69. В

можно уста
как сосуда
мозга так

Спазм с
у кураризир
ждения сос
После
слабее, чем
вотных, он
дистых не
и функцио

¹ Ср. с
наперстан
Herz- u.
Leipzig 19
² S. M
a We
p. 633.
⁴ S. M

будимость двигательных центров спинного мозга достигла известной степени. При упавшей возбудимости центрального органа опасность судорог гораздо меньше: поэтому у хлорализованных животных можно улучшить состояние кровообращения стрихнином, без того чтобы наступили судороги. На этом основано применение стрихнина при остром отравлении спиртом или хлороформом, а также при аналогичных расстройствах кровообращения. Однако некоторые врачи приписывают стрихнину прямое благоприятное действие на тонус сердечной мышцы.¹ В сужении сосудов после стрихнина участвуют не все сосудистые области в одинаковой мере, скорее, в сущности, суживаются только сосуды области п. splanchnici. Плетизмографически

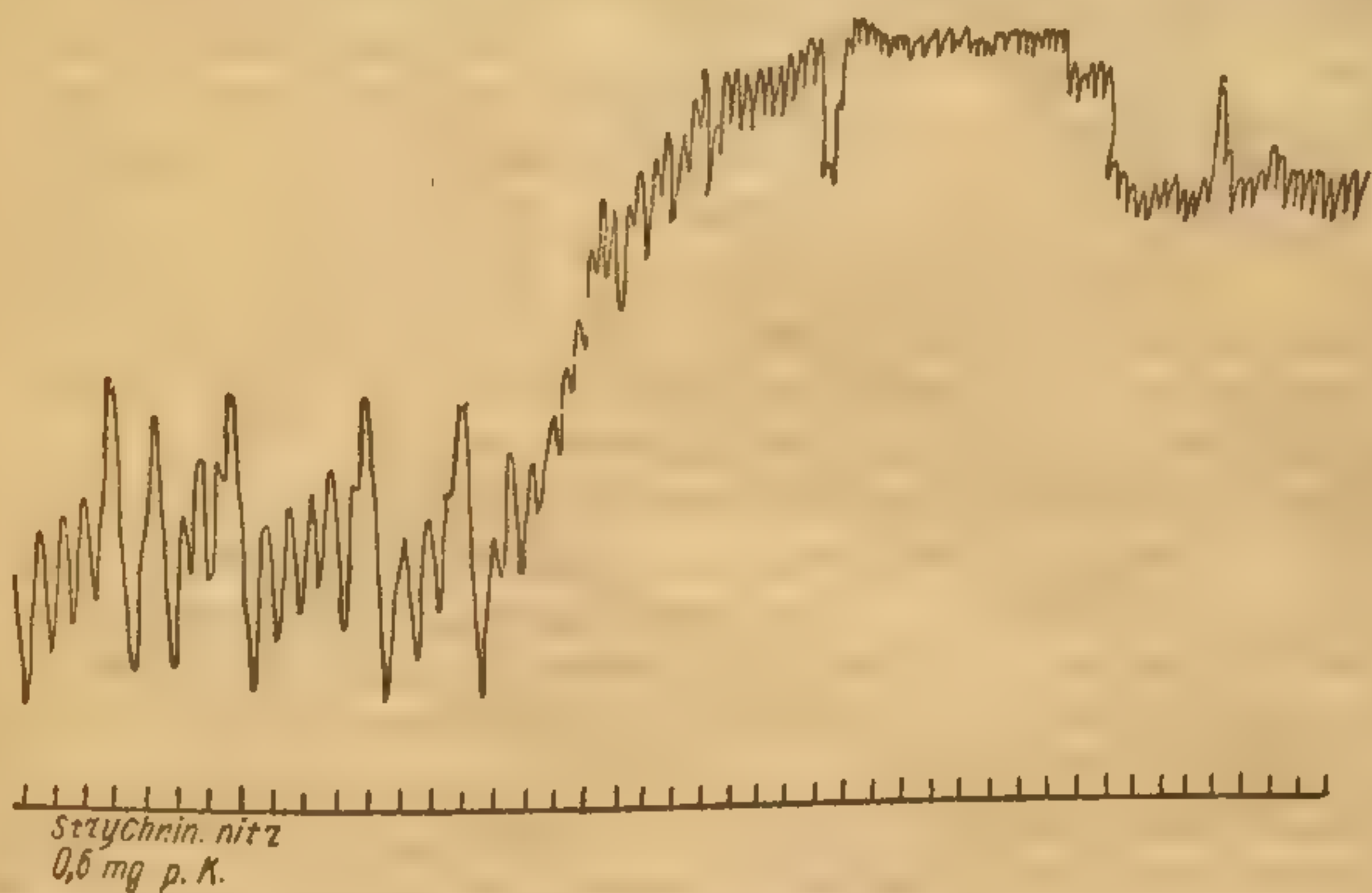


Рис. 69. Влияние стрихнина на кровяное давление; кошка кураризирована (по S. Meyer²).

можно установить уменьшение объема, например, почек, в то время как сосуды периферии тела расширяются (ср. стр. 412).³ Сосуды мозга также расширяются.

Спазм сосудов независим от мышечных судорог, так как он не выпадает и у кураризированных животных (ср. рис. 69). Одновременно с центрами происхождения сосудистых нервов возбуждается и центр п. vagi.⁴

После перерезки шейного мозга повышение давления от стрихнина гораздо слабее, чем у неповрежденного животного, но все же, в особенности у молодых животных, оно не совсем отсутствует, и стрихнин в качестве реактива на центры сосудистых нервов может быть применен для того, чтобы доказать существование и функционирование аксессуарных аппаратов в спинном мозгу после отделения

¹ Ср. стр. 468 рис. 43 и стр. 527: стрихнин (1 мг) вместе с хинином (0,2 г) и наперстянкой (0,1 г) рекомендуется при мерцании предсердий; W e n k e b a c h, Herz- u. Kreislaufinsuffizienz (Недостаточность сердца и сосудов), Dresden u. Leipzig 1931.

² S. M a y e r, Wien. Sitz.-Ber. d. Akad., 1871, Bd. 54, II Abt.

³ W e r t h e i m e r u. D e l e z e n n e, Comptes rendus Soc. de biol., 1897, p. 633.

⁴ S. M a y e r, Wien. Sitz.-Ber. d. Akad., 1871, Bd. 54, Abt. II.

сосудистой системы от главного центра — продолговатом мозгу. ¹ На сердце стрихнин действует парализующе только в дозах много более высоких, чем вызывающие судороги. ²

Алкоголь и эфир. Непредвзятое врачебное наблюдение не может сделать другого вывода как тот, что *алкоголь* обладает быстрым и благоприятным действием на ослабевшую сердечную и дыхательную деятельность, по крайней мере при некоторых патологических состояниях. Назначение нескольких столовых ложек хорошего вина пациенту, лежащему в тяжелом коллапсе, с едва прощупываемым пульсом, поверхностным, почти угасающим дыханием, бледным, холодным лицом, уже через несколько минут (после приема *) вызывает покраснение щек, более полный пульс, более глубокое и более правильное дыхание. ³

Действительно, алкоголь в некоторых случаях может благоприятно изменить *распределение крови* путем вытеснения ее из внутренностей ⁴ и путем одновременного расширения периферических сосудистых областей. ⁵ Благодаря *преобладанию сужения сосудов*, в особенности при ранее ненормально низком кровяном давлении, получается улучшение кровообращения и благодаря этому косвенно лучшее кровоснабжение сердца. У человека, после малых доз в виде 60—80 см³ 10% алкоголя или вина, можно ясно обнаружить *повышение кровяного давления*. ⁶ В опыте на животных плетизмография также показывает, что сужение кишечных сосудов совпадает с повышением кровяного давления. ⁷ При этом повышение аортального давления особенно выражено в тех случаях, когда кровяное давление ранее было ненормально низко. *Сужение сосудов области п. splanchnici отчасти центрального происхождения*, а именно это (центральное*) действие алкоголя, может быть, особенно выступает на передний план при упавшем кровообращении. Сужение сосудов отчасти захватывает и периферические аппараты, так как оно не вполне выпадает после выключения сосудодвигательных центров. ⁸ *Сосуды кожи расширяются* от понижения их тонуса уже после малых доз алкоголя. Однако представляется вероятным, что благоприятное действие алкоголя при некоторых состояниях коллапса, когда кровообращение падает, вследствие недостаточной деятельности сердца, зависит от быстрого расслабления и других сосудов и понижения артериального сопротивления при применении соответствующих доз.

¹ Langley, Journ. of Physiol., 1919 u. 1924, vol. 53 a. 59.

² Ср. Igersheimer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 54, S. 73.

³ Kunkel, Handb. d. Toxikol., 1901, S. 408; ср. M. Kochmann, Handb. d. exp. Pharmak., 1923, Bd. I, S. 135; здесь же указана более старая литература.

⁴ Ср. Hascovec, Arch. de méd. exp., 1901, vol. 13, p. 539; Kochmann, Arch. intern. de Pharm., 1904, vol. 13, p. 329; Bachem, ibid., 1905, vol. 14, p. 437.

⁵ J. Dogiel, Pflüg. Arch., 1874, Bd. 8, S. 606.

⁶ Ср. Binz, Ther. d. Gegenwart, Jan. 1899; Kochmann, см. выше.

⁷ Dixon, Journ. of Physiol., 1907, vol. 35, p. 346.

⁸ Kochmann см. выше; Wood a. Hoyt, Proc. of nat. Acad. of Sci. (U. S. A.), 1905, vol. 10, p. 43.

Если алкоголь благоприятно действует на кровообращение при определенных условиях, то это, может быть, зависит и от его действия на сердце.

Опыты на изолированных сердцах показывают, что, начиная приблизительно с содержания алкоголя в количестве 1% в питающей жидкости, он уже заметно повреждает кровообращение.¹ При применении еще меньших концентраций многие авторы также наблюдали как на изолированном сердце лягушки,² так и на сердце теплокровного³ лишь парализующее действие, и они отрицают прямое благоприятное влияние алкоголя на сердце.

Однако Loeb¹ наблюдал при еще меньших дозах алкоголя на питаемом по Langendorff'у сердце кошки в отдельных случаях ясное, хотя и слабое возбуждающее действие в виде увеличения частоты и амплитуды сокращений. Это удавалось наблюдать при применении 0,13—0,3% алкоголя, особенно на таких сердцах, которые до этого сокращались плохо,⁴ или как явление последствия после больших концентраций при вымывании (из сердца *) содержащей алкоголь крови. На сердце лягушки установлено⁵ несомненное увеличение пульсового объема при прибавлении 0,25—0,5% алкоголя; сходные данные получены на сердце черепахи.⁶

Все же результаты опытов на теплокровных невелики и никоим образом не постоянны. Это, повидимому, указывает на то, что на нормальное сердце, работающее при благоприятных условиях, небольшие дозы алкоголя, подобно камфоре, очень мало действуют. Только ослабевшие сокращения при пониженной сердечной деятельности могут быть усилены алкоголем.

При пропускании через сердце теплокровного рингеровского солевого раствора, с прибавлением декстрозы или без нее, Dixon — наблюдал, в общем, усиление сокращений при концентрации алкоголя в 0,05—0,3%. Этот положительный результат опытов был, однако, гораздо сильнее выражен на сердцах, которые предварительно несколько часов подряд сокращались без добавления органических пищевых веществ, и был гораздо слабее выражен или совсем отсутствовал у сильно сокращающихся сердец, хорошо питаемых благодаря прибавке глюкозы к промывающей жидкости. Более высокие концентрации усиливают работу сердца только временно, с тем чтобы вскоре ее ослабить.⁷

Тот факт, что возбуждающее действие алкоголя у плохо питающихся сердец выступает гораздо отчетливее в тех случаях, когда сердце переводилось с питания

¹ Loeb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 52, S. 459; ср. Brandini, Arch. ital. Biol., 1908, vol. 49, p. 275.

² Ср. между прочим, Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1887, Bd. 24, S. 236, u. Dieballa, 1894, Bd. 34, S. 137.

³ Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1898, Bd. 41, S. 173; там же и более старая литература; Tuncliffe a. Rosenheim, Journ. of Physiol., 1903, vol. 29; Kochmann, Arch. de Pharmacod. et de Thér., 1904, vol. 13, p. 329; Bachem, ibid., 1905, vol. 14, p. 437.

⁴ Dixon, Journ. of Physiol., 1907, vol. 35, p. 346.
⁵ Wood a. Hoyt, см. выше; Dold, Inaug.-Diss., Tübingen 1906, под руководством Grützner.

⁶ Vernon, Journ. of Physiol., 1910, vol. 41, p. 1914, и vol. 43, p. 325. Сравнение наркотического влияния различных алкоголей на сердце лягушки, см. Fühner, Bioch. Zeitschr., 1921, Bd. 120, S. 143, u. A. G. Clark, Arch. intern. de Pharm., 1930, vol. 38, p. 101.

⁷ Dixon, см. выше. Journ. of Physiol., 1907, vol. 35, p. 346; N. Sarter, Inaug.-Diss., München, 1915; D. Maestrini, Riv. di biol., 1923, vol. 5; R. Sulzer, Heart, 1924, Bd. 11 (дополнит. опыты Dixon'a на изолированном сердце холодно- и теплокровных).

жидкостью, содержащей глюкозу и свободной от алкоголя, на питание такой же жидкостью, но содержащей спирт, вызывает предположение, что алкоголь может действовать как *пищевое вещество*. Действительно, часть алкоголя, прибавляемого к питательной жидкости, расходуется,¹ а виноградный сахар улучшает сердечную деятельность, вполне подобно спирту. (Приведенные данные получены в экспериментах на изолированном сердце; учитывая общий вред алкоголя на организм, говорить о лечебном и пищевом значении алкоголя с практической точки зрения, конечно, не приходится *).

Наряду с алкоголем в качестве *analepticum* при слабости кровообращения часто применяют *эфир*. На основании прежних исследований приходилось считать, что благоприятное влияние на кровообращение при подкожной инъекции или при внутреннем применении (*гофманские капли*, *Spiritus aethereus*, т. е. 1 часть эфира и 3 части винного спирта; * по VII 1 часть эфира и 2 части спирта 90°*) при обморочных состояниях следует отнести исключительно к *рефлекторному* действию с чувствительных окончаний на месте применения. Однако плетизмографические опыты² показали, что небольшие дозы эфира, как и алкоголя, введенные *через кровь*, вызывают *сужение сосудов внутренних органов*, так что кровяное давление при некоторых условиях может значительно повыситься, в особенности если оно до этого было низким. Наоборот, не удалось доказать благоприятного действия эфира на изолированное сердце. Однако при нормальном кровообращении сердце во время повышения кровяного давления бьется сильнее и быстрее, и поэтому указанное действие эфира на сердце нужно рассматривать как результат лучшего кровоснабжения венечных сосудов. Подтверждавшееся врачами *аналептическое* действие эфира, согласно этим исследованиям, нужно отнести не только на счет твердо установленного возбуждения дыхательного центра, но и на счет улучшения распределения крови благодаря возбуждению *сосудодвигательных центров*.³

При эфирном наркозе частота пульса, как правило, возрастает, часто превышая у взрослого 100 ударов в минуту, а у детей еще больше. В опытах на животных при вдыхании не слишком концентрированных паров эфира частота пульса также всегда возрастает, в противоположность тому, что наблюдается при хлороформе.⁴ Однако этот результат также не следует рассматривать как прямое действие эфира на сердце, потому что учащение выпадает, если сердце бьется независимо от центральной нервной системы.⁵ Из этого следует, что увели-

¹ Hamill, Journ. of Physiol., 1910, vol. 39, p. 476; W. Fischer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, vol. 80, p. 93, с более старой литературой.

² Derouaux, Arch. int. de Pharm. et Ther., 1909, vol. 19, p. 36. (Об успокоении сосудодвигательного центра во время полного наркоза 0,13—0,14% эфира в крови); ср. Githgens a. Meltzer, Proc. of Soc. for exp. Biol. a. Med., 1912, vol. 10, p. 27; Storm v. Leeuwen u. v. d. Made, Pflüg. Arch., 1916, Bd. 165, S. 133; R. Riegler u. C. J. Rothberger, Bethes Handb. d. norm. u. path. Physiol., vol. 7/11, p. 1057.

³ A. Fröhlich u. S. Morita, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, Bd. 78, S. 277.

⁴ Elfstrand, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1900, Bd. 43, S. 435.

⁵ Ср. Bock., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1898, vol. 41, p. 158; M. Kochmann, см. выше; там же литература.

свое частот
явлено пр
жальных н
шении кров
на сердце м
показатель
сердце.
Нитриты
мер веществ
и хлоралг
зывают спе
сосудодвига
отличаются
общего ог
тельное вл
отношений
действия с
деленных
К таки
(antipyretic
на мозг, р
ствуют при
шие парас
Одним
амилнит
C₆H₁₁ONC
ным запа
От дыха
уже через
биение к
тяжесть
распрост
Одна
ниже по
доз прох
среды *)
увеличен
обнаруж
градуса
Опыт
доз огра
временн
1 Эти
образные)
от изомер
тана C₅H
2 Ag
3 La

чение частоты пульса имеет центральное происхождение, будучи обусловлено прямым или рефлекторным действием на центры экстракардиальных нервов. Это учащение пульса должно участвовать в повышении кровяного давления в начале наркоза. Поэтому действие эфира на сердце можно понимать как вторичное, и пока не имеется никаких доказательств в пользу прямого благоприятного действия эфира на сердце.

Нитриты. Все яды, оглушающие и парализующие клетки, например вещества группы алкоголя, и среди них в особенности хлороформ и хлоралгидрат, в больших оглушающих нервную систему дозах вызывают сперва понижение возбудимости и, в конце концов, паралич сосудодвигательных центров. Однако от этих ядов коренным образом отличаются «сосудорасширяющие средства» — вещества, которые без общего оглушения центральной нервной системы оказывают избирательное влияние только на сосудодвигательные центры, именно в том отношении, что *сосудорасширители* в процессе их одновременного действия с *вазоконстрикторами* берут верх или повсеместно или в определенных сосудистых областях.

К таким лекарственным средствам относятся, между прочим, жаропонижающие (*antipyretica*) в качестве веществ, вызывающих особым образом, через воздействие на мозг, расширение кожных сосудов. С теоретической точки зрения так же действуют при введении в боковой желудочек мозга некоторые вещества, возбуждающие парасимпатические центры, например *питуитрин*, *пилокарпин* (ср. стр. 416).

Одним из наиболее сильных сосудорасширяющих средств является *амилнитрит* (амиловый эфир азотистой кислоты, *Amylium nitrosum*, $C_5H_{11}ONO$).¹ Это легко летучая светложелтая жидкость с своеобразным запахом, похожим на запах плодов, едва растворимая в воде. От вдыхания ее паров при применении двух—пяти капель получается уже через несколько секунд покраснение и ощущение теплоты в лице, биение каротид и ускорение сердцебиений. Одновременно ощущается тяжесть в голове и возникает состояние опьянения. Резкая краснота распространяется с лица на кожу шеи и груди.

Однако обычно ощущение теплоты и краснота не распространяются ниже поясничной области. Через несколько минут действие малых доз проходит. Хорошо изолированный (от остальной окружающей среды *) термометр обнаруживает на диффузно покрасневших местах увеличение теплового излучения,² а термоэлектрические измерения обнаруживают повышение температуры кожи головы почти на три градуса. ■

Опыт на человеке показывает, что расширение сосудов после малых доз ограничивается кожей головы и туловища и сосудами мозга. Одновременно с ними уже от малых доз вероятно расширяются и венечные

¹ Эти соединения типа $R \cdot O \cdot NO$ или $R \cdot O \cdot NO_2$, — расщепляемые (эфирообразные) производные азотистой и азотной кислот, которые надо отличать от изомерных органических нитросоединений типа $R \cdot NO_2$, например нитропентана $C_5H_{11}NO_2$; у последнего совсем другие свойства и действие.

² Arntz, Pflüg. Arch., 1883, Bd. 31, S. 351.

³ Lahnstein, Diss., Würzburg 1886.

сосуды сердца. В опыте на животном расширение сосудов особенно хорошо наблюдается на кроличьем ухе, главным образом у трахеотомированных животных, у которых выпадают препятствующие этому расширению рефлексы со слизистой носа вследствие раздражения парами амилнитрита. Участие сосудов мозга может быть обнаружено путем осмотра мозга и *pia mater* трепанированных животных, а также измерением количества оттекающей из мозговых вен крови.¹ *Mosso*² в одном случае дефекта черепа у человека наблюдал увеличение объема мозга. Одновременно были сняты плетизмографические кривые с ноги и предплечья; немного позже, чем увеличение притока крови к мозгу, наступило расширение сосудов предплечья, объем же ноги во время действия амилнитрита оставался ниже нормы.

Пульс в *a. radialis* во время действия амилнитрита выше и мягче (ср. рис. 71 и 72), частота пульса при этом уже после нескольких

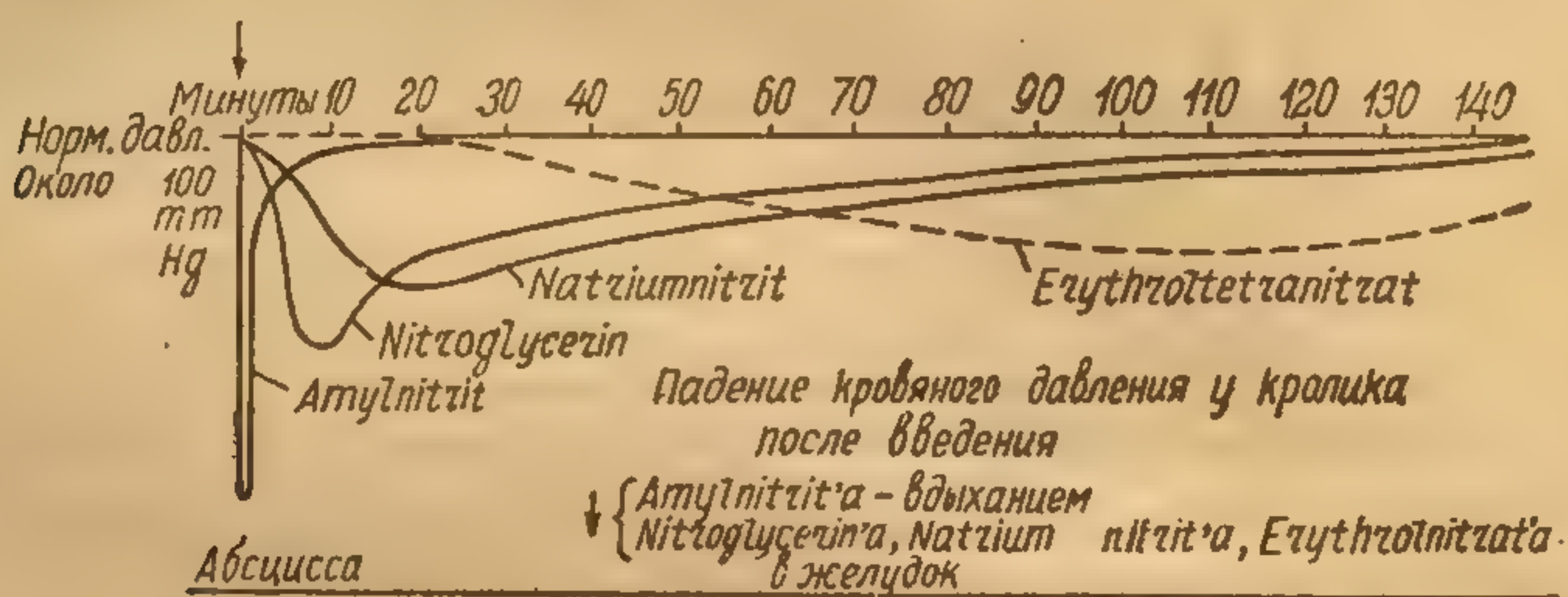


Рис. 70. (По *Bradbury*, *Lancet*, 1895.)

вдыханий повышается до 75—100 в минуту. Опыт с измерением кровяного давления у животного показывает падение кровяного давления и учащение пульса (рис. 70).

Расширение сосудов от амилнитрита исходит от центра. Это можно заключить на основании опытов на кроликах, у которых приток крови к мозгу был временно прекращен — прижатием приводящих сосудов. В этом случае вдыхаемый и циркулирующий в крови амилнитрит не действовал на ушные сосуды кролика. Наоборот, сосуды уха расширялись, если их питали содержащей яд кровью.³ Однако другие опыты, повидимому, указывают на то, что амилнитрит не имеет непосредственного влияния на сосудистые центры в мозгу. Так, напри-

¹ *Gärtner u. Wagner*, *Wien. med. Woch.*, 1887; *Schüller*, *Berl. Kl. Woch.*, 1874; *Schramm*, *Diss.*, *Strassburg* 1874; ср. *Hürthle*, *Pflüg. Arch.*, 1889, Bd. 44, S. 561.

² *Mosso*, *Der Kreislauf d. Blutes im menschlichen Gehirn*, *Leipzig* 1881; *Die Temperatur des Gehirns*, *Leipzig* 1894.

³ *Filehne*, *Dubois' Arch. f. Physiol.*, 1879, S. 386, u. *Pflüg. Arch.* 1874, Bd. 9, S. 470.

сер. у животных
на воздействие
тела пре
жения и дейст
ия разрешают
те другие яды
HCN, H₂S и д
aus, оказывая
суды. В очень
и непосредст
*Опыты М
нервную связ
ношениях ухе
амилнитрита
рованном ухе
периферическ
суды. *

Однако пр
и периферич
тонус сосудо
тем, что при
случае, когд
центр путем
мозга. *

Что расш
суда, а не чер
нием крови ч
ками сосудов
в сонную ар
затронутая с
На сове
действие ми

¹ *S. M. a*
Pilcher
p. 323.

² *C. H*
Boucka
41, p. 261.

³ *M. P*
Lau
d. *Wiss.*, 1

Arch. f. exp
Bd. 43; R.
p. 278.

⁴ *C. K*
Arch. f. exp
p. 125.

⁵ *Bie*
u. *E. P. P*
39

мер, у животных, у которых с помощью перекрестного кровообращения воздействию амилнитрита подвергался только мозг, а остальная часть тела предохранялась от действия яда, падение кровяного давления и действие на блуждающий нерв отсутствовали.¹ Противоречия разрешаются установлением того факта, что нитриты, как и многие другие яды, действующие на кровообращение и дыхание (никотин, HCN, H₂S и др.), уже в самых малых дозах действуют на *sinus caroticus*, оказывая через него рефлекторное действие на n. vagus и на сосуды. В очень большой дозе амилнитрит может все-таки действовать и непосредственно центрально.²

Опыты М. П. Николаева,³ поставленные на сохранившем нервную связь с центрами, но изолированном во всех остальных отношениях ухе кролика, показали, что при вдыхании кроликом паров амилнитрита реакция (расширение сосудов) наблюдается и на изолированном ухе, что с убедительностью доказывает, помимо местного периферического, также и центральное действие нитритов на сосуды.

Однако при воздействии больших количеств амилнитрит понижает и периферический, не зависящий от центральной нервной системы, тонус сосудов. Это периферическое расширение сосудов доказывается тем, что при вдыхании амилнитрита кровяное давление падает и в том случае, когда заранее был выключен главный сосудодвигательный центр путем перерезки шейного мозга или же перевязки всех артерий мозга.⁴

Что расширение сосудов происходит здесь при посредстве самой стенки сосуда, а не через подчиненные спинномозговые центры, видно из опытов с пропусканием крови через изолированные органы⁵ и из опытов с изолированными полосками сосудов.⁶ С этим согласуется и тот факт, что при инъекции амилнитрита в сонную артерию в направлении к мозгу⁷ расширяется изолированно только затронутая сосудистая область.

На совершенно лишенном нервов ухе кролика можно также наблюдать действие минимальных доз амилнитрита. Таким образом на кожные сосуды,

¹ S. Mayer u. Friedrich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1875, Bd. 5; Pilcher a. Sollmann, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1915, vol. 6, p. 323.

² C. Heymans, Soc. de biol., Paris, Mai, 1931, vol. 106; Heymans, Bouckaert et Dautrebande, Arch. inter. de Pharmacodyn., 1931, vol. 41, p. 261.

³ М. П. Николаев, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1929, Bd. 65, H. 3/4. ⁴ Lauder-Brunton, Lancet, 1867, 27. Juli; Ber. d. Kgl. Sächs. Ges. d. Wiss., 1869, Bd. 21, S. 285; S. Mayer u. Friedrich, см. выше; Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1898, Bd. 41, S. 157; G. Durdafi, ibid., 1900, Bd. 43; R. Burton-Opitz a. H. F. Wolf, Journ. of exp. Med., 1910, vol. 12, p. 278.

⁵ C. K. Marschall, Journ. of Physiol., 1897, vol. 22, p. 1; E. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 42, S. 399.

⁶ Pal, D. med. Woch., 1910, Nr. 1; Cow, Journ. of Physiol., 1911, vol. 42, p. 125.

⁷ Biedl u. Reiner, Pflüg. Arch., 1900, Bd. 79, S. 158; C. Amsler u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 85, S. 61.

повидимому, амилнитрит действует непосредственно периферически и в малых дозах.¹

Ускорение пульса после амилнитрита представляет собой также рефлекс с *sinus caroticus*. Он происходит вследствие рефлекторного уменьшения центрального тонуса п. *vagi*. Поэтому при предшествующей перерезке блуждающего нерва на шее увеличения числа сердцебиений не происходит.² Если во время действия амилнитрита повысить кровяное давление до нормального уровня³ путем временного прижатия брюшной аорты, ускорение пульса исчезает. Следовательно оно является результатом лишь падения кровяного давления.

При понижении кровяного давления частота пульса, как правило, возрастает в результате рефлекса, исходящего с *sinus caroticus* и аорты через прессорецепторные нервы.⁴ Компенсаторный процесс неизменно наблюдается у собак при действии амилнитрита, как и у человека, а ускоренная работа сердца противодействует падению кровяного давления. У кролика, у которого и в норме тонус п. *vagi* низок, частота пульса не повышается (при понижении кровяного давления*), и давление поэтому падает гораздо больше под влиянием (сосудорасширяющего*) действия амилнитрита.

При продолжительном вдыхании амилнитрита наступает отравление. Иногда уже после малых доз наблюдается тошнота и рвота. Тяжелые расстройства в виде обморока и коллапса после больших доз объясняются общим параличом сосудов. Серьезные отравления у человека наблюдались очень редко, потому что действие амилнитрита при вдыхании его быстро угасает по прекращении вдыхания, а из желудка амилнитрит всасывается медленно, и поэтому отравления при приеме 3 г и даже 12 г оканчивались выздоровлением.⁵ Непосредственное повреждение сердца амилнитритом почти не заслуживает внимания.⁶ Более длительное воздействие больших количеств амилнитрита вызывает судороги, а также характерное для всех соединений азотистой кислоты превращение гемоглобина в метгемоглобин.⁷

Влияние амилнитрита на сосуды является выражением действия нитрита. Правда, и другие амиловые эфиры обладают сосудорасширяющим действием, например хлористый амил.⁸ Этиловый спирт и другие наркотики этой группы действуют подобным же образом, но характерное для амилнитрита, немедленно наступающее при введении самых малых доз и быстро исчезающее (по прекращении введения*) расширение сосудов, так же как и образование метгемоглобина, зависит от азотистой кислоты. Доказывается это тем, что азотистокислые соли, например азотистокислый натрий (*Natrium nitrosum* NaNO_2) и в особенности образующий в крови нитриты нитроглицерин (правильнее называть его глицеринтринитрат — *Glycerintrinitrat* $\text{C}_3\text{H}_5 \cdot (\text{ONO}_2)_3$)*

¹ Lichtwitz u. Hirsch, D. Arch. f. kl. Med., 1910, Bd. 99, S. 125.

² Lauder-Brunton, Journ. of Anat. a. Physiol., 1870, vol. 5, p. 95.

³ Filehne, см. выше, Dubois' Arch., 1879.

⁴ E. Koch, Die refl. Selbststeuerung des Kreislaufes (Рефлекторное саморегулирование кровообращения), Leipzig 1931; C. Heymans с сотр., см. выше.

⁵ Rösen, Zbl. f. inn. Med., 1888, Bd. 9, S. 777.

⁶ Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1898, Bd. 41.

⁷ Gamgee, Transact. Roy. Soc. Edinburgh, 1868; Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chem., 1879, Bd. 3.

⁸ Cp. Marschall, A. Contribution of the pharmac. action of the organic nitrates (Сообщение о фармакологическом действии органических нитратов).
** Тринитрат глицерина.*

вызывают в сильной степени изменения в сосудистой системе, сопровождающиеся теми же явлениями — краснотой лица и ощущением тепла, ускорением пульса и пульсацией больших сосудов; труднее восстанавливающийся эритрол-тетранитрат¹ $C_4H_6(ONO_2)_4$, Erythrol-tetranitratum — действует подобным же образом, но слабее чем нитроглицерин (см. рис. 70).

Нитриты действуют немного медленнее, но продолжительнее. После приема азотистокислого натрия (*Natrium nitrisum*) в дозах 0,03—0,06 г действие наступает через 3—4 минуты и через 15—30 минут достигает максимума, с тем чтобы продержаться до 1½ часов.²

В общем, однако, действие *Natrium nitrosum* считается менее надежным, а большие дозы (например 0,5 г) действуют ядовито.

Нитроглицерин (глоноин — Glonoin) в малых дозах — 1/2—1 мг — уже через две минуты оказывает такое же действие на сосудистую систему, как соединения азотистой кислоты (вследствие его взрывчатых свойств требуется осторожность при прописывании!). Обычно назначается в форме таблеток (по 0,5 мг) или же в 1% спиртовом растворе.³ Одинаковое действие эфиров азотной кислоты и нитритов объясняется тем, что первые встречают в организме условия для превращения в нитриты.⁴ В опыте на животном⁵ расширение нитроглицерином венечных сосудов оказалось сильнее и длительнее, чем после амилнитрита. По клиническим наблюдениям нитроглицерин также действует длительнее, чем амилнитрит (1½—3 часа). Это относится равным образом к эритролтетранитрату и другим родственным соединениям (рис. 70). Очень слабое, но длительное нитритное действие может получиться при некоторых условиях от нерастворимого *Bismutum subnitricum*, и также и от натриевой селитры, которая в желудочно-кишечном канале образует путем восстановления ее следы нитрита⁶ (ср. стр. 319). (Этим объясняется ядовитость чилийской селитры для дичи и скота.)

Нитриты, и особенности нитроглицерин и амилнитрит, все еще применяются, главным образом при *angina pectoris*, для лечения которой *L a u d e r - B r u n t o n* и ввел амилнитрит в 1867 г. *Angina pectoris*, т. е. наступающая приступами очень жестокая боль, отдающая в плечо и руку, сопровождается чувством стеснения, страха и ощущением недостатка воздуха, имеет своей причиной спазм артериальных сосудов; болезненный приступ может явиться результатом судорожного сокращения дуги аорты⁷ или же может зависеть — что, по видимому, имеет место в случаях внезапного упадка деятельности

¹ Тетранитрат эритрата.

² *Marschall*, см. выше.

³ Действует всего скорее из полости рта (*M. Grobmann* и *J. Sandor*, *Kl. Woch.*, 1923, Nr. 40); см. также «*Perlingualperlen*».

⁴ *M. Hay*, *The Practitioner*, 1883.

⁵ *Schloss*, *D. Arch. f. kl. Med.*, 1913, Bd. 111, S. 310.

⁶ *Stieglitz*, *Journ. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1927, vol. 32.

⁷ *Wenkebach*, *Wien. kl. Woch.*, 1928, Nr. 1.

сердца, ¹ от спазма венечных сосудов, который может повести к частичному их закрытию, тяжелейшему коллапсу, мерцанию желудочков и внезапной смерти. Под влиянием амилнитрита и нитроглицерина венечные сосуды расширяются, сначала через центр (рефлекторно), а при более сильном действии — вследствие прямого местного влияния на сосуды. ² При этом то же самое происходит и с другими сосудистыми областями, прежде всего — с сосудами области *p. splanchnici*, благодаря чему не только устраняется ишемия венечных сосудов, но и понижается высокое, вызывающее боли давление в больших артериях, и перегруженное работой сердце получает облегчение. ³



Рис. 71.

a — напряженный пульс (*angina pectoris*); *b* — после амилнитрита.

Амилнитрит, при вдыхании в количестве нескольких капель, действует необыкновенно быстро в течение первой минуты, но обычно результат быстро же и проходит. Иногда, однако, расширение сосудов может на более долгое время устранить патологическое состояние. Одновременно с устранением приступа ясно обнаруживается и рас-

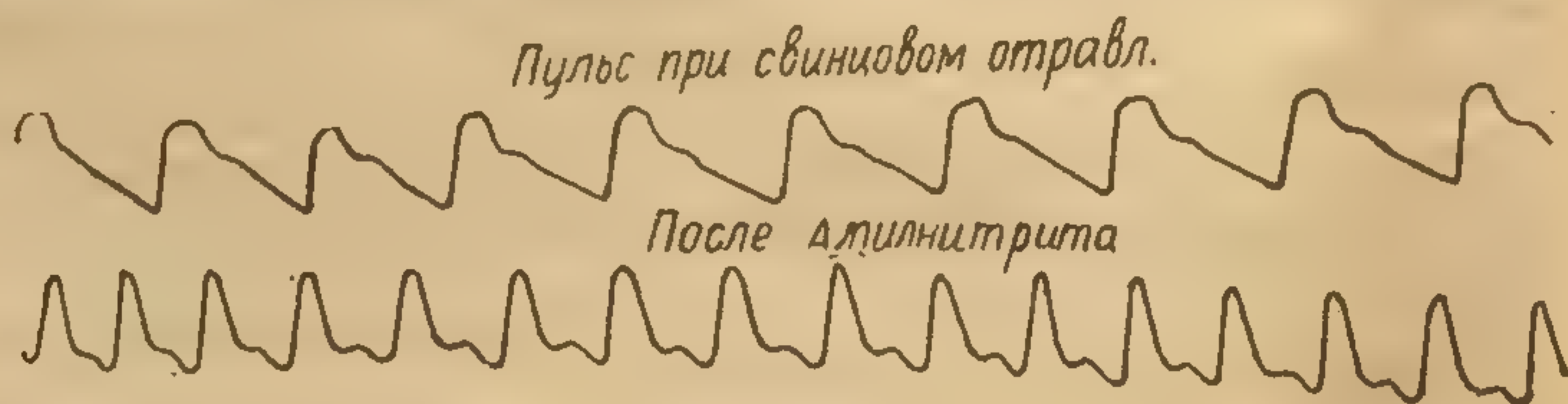


Рис. 72.

слабление сосудистого спазма на *a. radialis*. Это обнаруживают, например, сфигмограммы, в том виде, как их впервые снял *Lauder-Brunton* ⁴ (рис. 71).

Амилнитрит применяли и при других болезненных состояниях, при которых с большим или меньшим основанием предполагали спазм

¹ *Goldenberg u. Rothberger*, *Wien. kl. Woch.*, 1930, № 39; острое расширение сердца: *Goldenberg u. Zdansky*, *Kl. Woch.*, 1932, Nr. 36.

² *Schloss*, *D. Arch. f. kl. Med.*, 1913, Bd. 111; *Loeb*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1903, Bd. 51; ср. также *Pol*, *D. med. Woch.*, 1910, Nr. 21; *Cow*, *Journ. of Physiol.*, 1911, vol. 42.

³ Ср. *Gaisböck u. Jarisch*, *Wien. kl. Woch.*, 1927, Nr. 49; *Lauder u. Brauch*, *Zeitschr. f. kl. Med.*, 1930, Bd. 114; *C. J. Wiggers*, *Arch. of. int. Med.*, 1911, vol. 8, p. 17.

⁴ *Lauder-Brunton*, *Clin. Soc. Rep.*, London 1870.

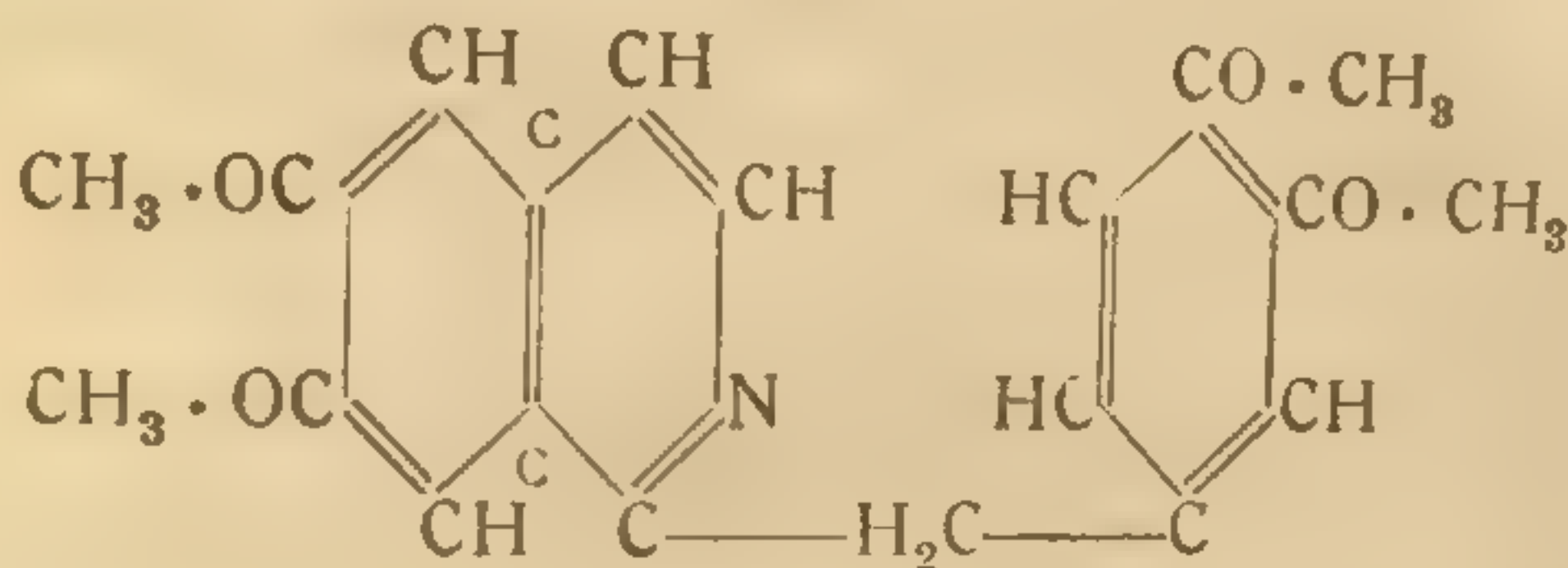
сосудов, на
мах мигре
(hemispania
зультат от
пряженные
по крайне
Папаве
всех веще
из таких
паверин
тетрамето

Это
образуе
высокого
стояния
Paraver
в табле
или вну
pro dos
немедл
сосудов
дов) и
симо
(ср. р
Це
приме
вмест
ствам
rin C

ma
a
D. p

сосудов, например в области сосудов мозга [так, при известных формах мигрени, когда побледнение лица указывает на спазм сосудов (hemicrania sympathicotonica)]. Несомненен (благоприятный *) результат от этого средства и при свинцовой колике. Ненормально напряженный и замедленный пульс приобретает после амилнитрита, по крайней мере временно, снова нормальный характер (рис. 72).¹

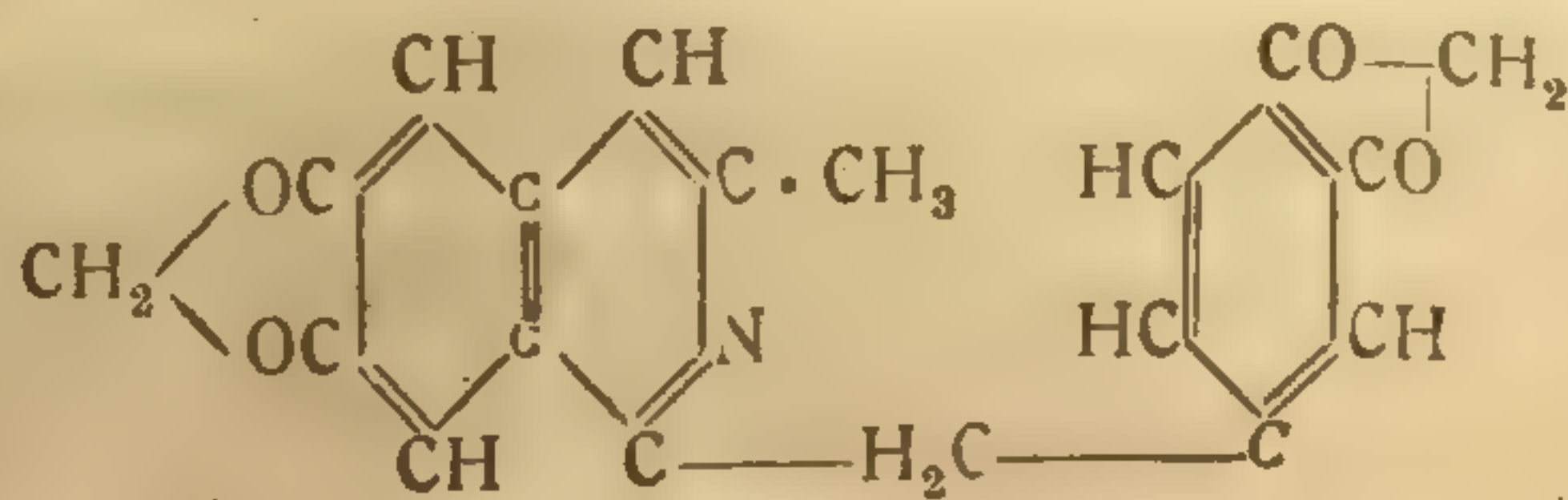
Папаверин. Расширение сосудов происходит также под влиянием всех веществ, вызывающих расслабление гладкой мускулатуры. Одним из таких средств, и притом наиболее действительных, является папаверин² (Papaverinum), один из побочных алкалоидов опия — тетраметоксибензилизохинолин³ $C_{20}H_{21}O_4N$.



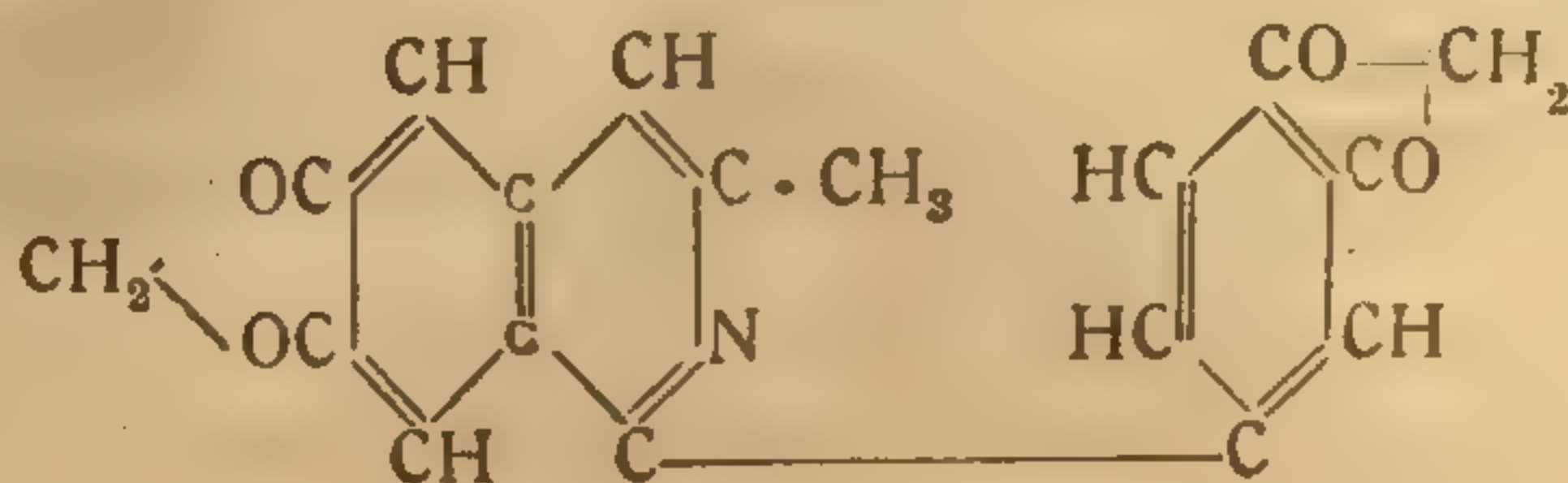
Это свободное основание, едва растворимое в воде, с кислотами образует соли кислой реакции. Применяется вообще при всех формах высокого артериального давления, *angina pectoris* и спастических состояниях вегетативных органов, *per os* или парэнтерально, в виде *Papaverinum hydrochloricum* несколько раз в день в порошках или в таблетках по 0,03—0,1 г (*per os*); более действительно подкожное или внутривенное введение по 0,03—0,05 г; максимальные дозы 0,2! *pro dosi* и 0,6! *pro die*. Папаверин может, при внутривенном введении, немедленно прекратить жесточайший токсический спазм венечных сосудов (например вызванное питрессином закрытие венечных сосудов) или же воспрепятствовать его наступлению. Наряду и независимо от этого он заметно усиливает ослабленную работу сердца;⁴ (ср. рис. 64 на стр. 589).

Целесообразно применять папаверин в подходящих смесях, например с эймидрином в виде папавидрина (*Papavudrin*)⁵ или же вместе со строфантином. Химически близкими к папаверину веществами являются синтетически приготовленные эйпаверин (*Eupaverin* $C_{19}H_{15}O_4N$) и нейпаверин $C_{18}H_{13}O_4N$.

¹ A. Frank, Arch. f. kl. Med., 1875, vol. 16; Riegel, 1878, vol. 21.
² J. Pal, Med. kl., 1913; Wien med. Woch., 1921 и 1923; M. Grossmann, Ben. Kl. Woch., 1916, Nr. 46.
³ Guido Goldschmidt, Monatsh. f. Chemie, 1883—1896.
⁴ R. Rössler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 153.
⁵ Grossmann, Münch. med. Woch., 1929, Nr. 6; L. H. Handovsky, D. med. Woch., 1929, Nr. 34.



Эйпаверин



Нейпаверин

Эйпаверин, как указывают, вдвое менее ядовит (судя по испытаниям на мышах), ходя вдвое более сильно действует на гладкие мышцы (кишку, матку, сосуды), чем папаверин. Его можно применять пер ос и в виде сульфата (ампулы) по 0,03—0,06 г внутривенно.¹

Нейпаверин оказывает еще более сильное спазмолитическое действие и притом гораздо менее ядовит. Его молекула не имеет метиленовой связи² и поэтому не содержит (остатка *) бензильной группы. Сходен с эйпаверином по своему действию перпарин, в котором четыре метоксильные группы папаверина замещены четырьмя этокси группами.³

Для замены папаверина в качестве парализующего гладкую мускулатуру вещества применяют, благодаря его малой ядовитости, октаверин; это солянокислая соль, 1,3,4,5-триэтилоксифенил-6,7-диметоксиизохинолина, кристаллический, бесцветный, плохо растворимый в воде порошок, плавящийся при 199°.

Некоторые соединения бензила тоже обладают прекращающим спазмы действием на гладкие мышцы; так, например, бензилбензоат, $C_6H_5COOCH_2 \cdot C_6H_5$ ⁴ и бензиламидфталевый натрий $NaOOC \cdot C_6H_4CO \cdot NH \cdot CH_2C_6H_5$ (Akineton — акинетон).⁵ Употребляются оба в некоторых случаях в качестве противосудорожных средств.

Иохимбин, эрготоксин. В фармакологии половых органов уже указывалось, что снабжающие эти органы сосуды сильнейшим образом расширяются под прямым влиянием иохимбина на стенку сосуда.

¹ H. Kreitmair, D. med. Woch., 1930, Nr. 41.

² Mercks Jahresber., 1931, S. 138.

³ U. Langecker u. E. Starkenstein, Kl. Woch., 1931, Nr. 49; J. Pal, ibid.

⁴ Macht, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1917, etc.

⁵ Pal, Wien. Kl. Woch., 1921, Nr. 36.

Точно так же
время как др
Расширени
менению иох
сосудов (Уос
рег ос или же
Иохимбин
на все артер
суживающие
не реагируют

Рис. 73.

А — в вен

адреналин
флексии с
Так к
мышц и
жет быть
животной
случаях

¹ A. I.
de Pharm

² Fr.

mond-

et de Thé

1927. Спа

1931, №

стр. 563

Н

vol. 38.

Y

Точно так же расширяются и сосудистые области кожи и почек, и то время как другие, например сосуды селезенки — суживаются.¹

Расширение определенных сосудистых областей дало повод к применению иохимбина, впрочем ненадежному, для снижения спазмов сосудов (*Yochimbium hydrochloricum* — 20 капель 0,5% раствора per os или же в таблетках по 0,005 несколько раз в день).

Иохимбин может, однако, оказать иногда расслабляющее действие на все артерии,² поскольку он парализует симпатические сосудосуживающие нервные окончания в стенке сосудов, вследствие чего они не реагируют ни на центральное, ни на периферическое возбуждение

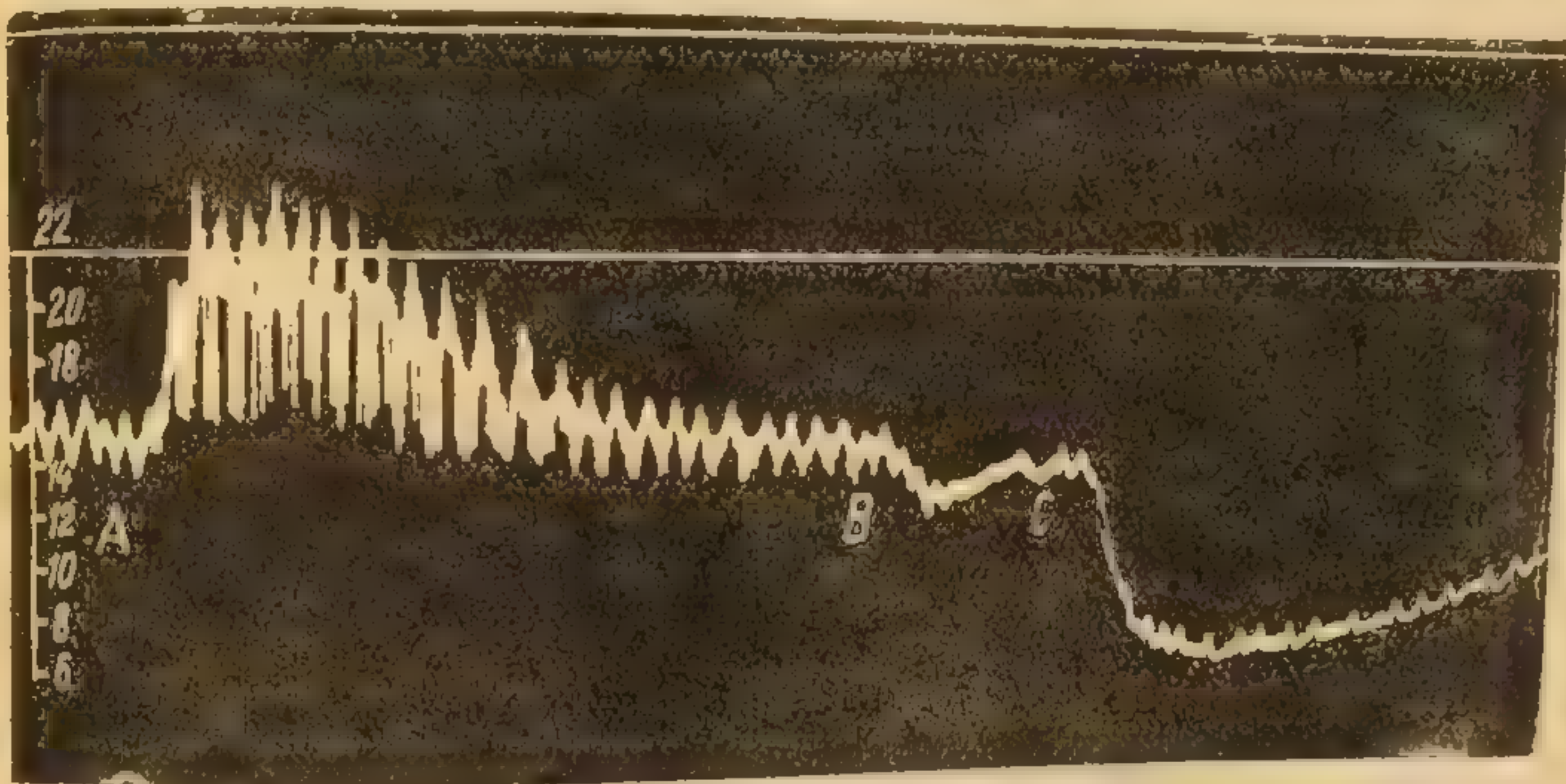


Рис. 73. Кровяное давление в сантиметрах Hg наркотизированной собаки.
А — в вену введено 0,05 мг адреналина; В — 20 мг иохимбина; С — 0,05 мг адреналина
(по Raymond-Hamet'y, Presse méd., 1926, № 83).

адреналином (рис. 73); также подавляются и сосудодвигательные рефлексы с *sinus caroticus*.³

Так как иохимбин одновременно может повысить тонус гладких мышц и тем самым некоторых сосудов,⁴ конечным результатом может быть, в зависимости от действующего количества яда и вида животного, понижение или повышение кровяного давления. Во всех случаях такого действия на сосуды иохимбин сходен с действующим

¹ A. Löwy, Berl. kl. Woch., 1900, S. 927; Franz Müller, Arch. intern. Pharmacodyn., 1907, vol. 17, p. 81.

² Fr. Müller, Arch. intern. de Pharm. et de Thér., 1907, vol. 17; Raymond-Hamet, Comptes rendus Soc. biol., 1925/26, vol. 93/94; Rev. de Pharm. et de Thér., 1929, vol. 1; Bachmann & co., Comptes rendus Soc. biol., Suède, 1927. Сравнение различных иохимбинов: E. Hesse u. J. Langer, Med. Kl., 1931, № 42; H. Kreitmair, E. Mercks Jahresber., 1928, S. 20; см. также стр. 563 и 560, прим. 7.

³ Heymans u. Bouckaert, Arch. intern. de Pharm. et de Thér., 1930, vol. 38.

⁴ Yamauchi, Okayama-Iakkai-Zasshi, 1927, vol. 39.

началом спорыньи эрготоксином (или эрготамином): этот последний также парализует симпатические сосудодвигатели, вызывая как и иохимбин, «извращение» действия адреналина на сосуды (рис. 60 на стр. 567) и точно так же подавляя сосудодвигательные рефлексы синуса.¹ Равным образом он возбуждает, подобно иохимбину, гладкие мышцы, но только гораздо сильнее и длительнее, и, как правило, вызывает значительное, долго длящееся повышение кровяного давления. При более сильном отравлении к этому присоединяется также длительный спазм сосудов с последовательным тромбозом и гангреной (ср. стр. 333).

Коринантин (Corynanthin) — главный алкалоид *Pseudocinchona africana* — представляет стереоизомер иохимбина (C. R. Scholtz²), с которым он сходен и в смысле большинства фармакологических свойств (E. Rothlin и R. Hamet,³ R. Hamet⁴). Его же упомянутое симпатолитическое действие проявляется при возбуждении п. sympathici в глазу, где оно превосходит действие иохимбина как антагониста при экзофтальмусе, а также при адреналиновом мидриазае, вызывая длительный миоз.⁵

Хроническая сердечная недостаточность может быть выравнена также и понижением запросов к работе сердца, что, по Н. Ф. Фриедманну и Н. Л. Блумгарту, достигается удалением щитовидной железы (уменьшением обмена).⁶

Действие спорыньи на сосуды терапевтически почти не используется, за исключением, пожалуй, попыток остановки легочных кровотечений: действительно, *сосуды легких суживаются от эрготоксина*.⁷

Гистамин, ацетилхолин. Замечательно, что в спорынье, не считая многочисленных других веществ, встречаются еще два «сосудистых яда», находящиеся и в животном теле как продукты выделения или (гидролитического *) расщепления (белков *) и всегда могущие участвовать в регуляции распределения и движения крови. Это — уже рассмотренный на стр. 335 гистамин и упомянутый на стр. 258 ацетилхолин. Оба являются сосудорасширяющими средствами, но каждый имеет свои индивидуальные особенности.

¹ Heymans et Regniers, Arch. intern. de Pharm. et de Thér., 1929, vol. 36.

² C. R. Scholtz, Comptes rendus Ac. Sci., 1935, vol. 200, p. 1624.

³ E. Rothlin et R. Hamet, Comptes rendus Soc. biol., 1934, vol. 117, p. 978 и 1935, vol. 118, p. 33.

⁴ R. Hamet, ibid., 1935, vol. 118, p. 548; ср. Comptes rendus Ac. Soc., 1935, vol. 200, p. 694.

⁵ J. Savadjan, zit. J. Levy, Poisons du système nerveux auton., Paris méd., 1935, vol. 29, p. 75.

⁶ H. F. Friedmann и H. L. Blumgart, Amer. Journ. of Med. Soc., 1934, vol. 187, Nr. 6.

⁷ Mellin, Scand. Arch. Physiol., 1904, vol. 15; Wiggers, Macht, Cow, (no Rigler u. Rothberger, Pharm. d. Kreislaufes, Bethes Handb. VII, 2, of S. 1005.

⁸ Best, Dale, Dudley и Thorpe, Journ. of Physiol., 1927, vol. 62, p. 397.

Гистами
некоторым
лина — аце
в большинс
плексного
железа, ко
(3—50 мг и
гистидина
разложени
шается и
кишечника

Важне
ции здоро
бого серд
что можн
В тех слу
артериал
усиливает
большие
вызывают

Сосуд
животной
расширя
тилхолин
нение ко
лучается
гистамин
исходит
сгущени
(увеличе
дение к
наприме
мина. Г
стамина
а такж
мельчай
всех об
Действ
и вен п

1 F
2 Об
органов
Bd. 8;
и. Verh.
R
A
G
F
вызыва
щим су

Гистамин, ¹ называемый также эргамином (Ergamin), обладает некоторым сходством в своем действии на сосуды с дериватом холина — ацетилхолином и, как последний, может быть обнаружен в большинстве животных тканей в свободном виде или в качестве комплексного соединения. ² Легкие, селезенка, печень, поджелудочная железа, кожа и гладкие мышцы содержат его в большом количестве (3—50 мг на 1 кг). Он образуется из продукта расщепления белка — гистидина (ср. стр. 335) и поэтому его находят почти во всех случаях разложения белка. В желудочно-кишечном канале он легко разрушается и поэтому не всегда может быть обнаружен в содержимом кишечника.

Важнейшее действие гистамина проявляется на сосудах; на функции здорового сердца умеренные дозы его не действуют. Работа слабого сердца значительно улучшается от самых малых доз гистамина, что можно показать на сердцах холодно- и теплокровных животных. ³ В тех случаях, когда гистамин уже в самых малых дозах расширяет артериальное и капиллярное русло, он повышает минутный объем, усиливает ток крови через венечные сосуды и работу сердца. Только большие дозы гистамина (например 1 мг на 1 кг кошки внутривенно) вызывают тяжелое поражение сердечной мышцы. ⁴

Сосуды реагируют на гистамин различно, в зависимости от вида животного и дозы. В общем, у плотоядных артериолы и капилляры расширяются, и кровяное давление падает, причем в отличие от ацетилхолина гистамин поражает главным образом капилляры (покраснение кожи), так что при одновременном введении обоих средств получается усиление действия (см. стр. 417). Кроме того, под влиянием гистамина капилляры становятся проницаемыми настолько, что происходит пропотевание плазмы и образование отеков со значительным сгущением текущей крови в различных тканях, особенно в печени (увеличенное количество грудной лимфы). Расширение сосудов и падение кровяного давления наступает уже после очень малых доз, например у кошки после внутривенного введения 0,00001 мг гистамина. При больших дозах проявляется возбуждающее действие гистамина на гладкие мышцы, причем сокращаются крупные артериолы, а также вены, что может превалировать над эффектом расширения мельчайших сосудов. Особенно ясно выступает сужение сосудов во всех областях, включая венечные сосуды, ⁵ у травоядного (кролика). Действие гистамина на сосуды проявляется далее в сужении венул и вен портальной области v. porta, ⁶ печеночных вен и сосудов легких.

¹ Feldberg u. Schilf, Histamin, Berlin 1930.
² Образование гистамина при анафилактическом шоке в клетках различных органов, например в печени: Manwaring, Zeitschr. Imm. Forschung, 1911, Bd. 8; в бронхиальной мускулатуре: Feldberg с сотр. Pflüg. Arch., 1932, u. Verh. d. pharmak. Ges., 1932, S. 81.
³ Rigler u. Tiemann, Pflüg. Arch., 1929, Bd. 222.
⁴ A. Rühl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, Bd. 145, S. 255.
⁵ Gunn, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1929, vol. 29.
⁶ Fleisch, Pflüg. Arch., 1931, Bd. 228, S. 351; доза гистамина до $1 \cdot 10^{-6}$ вызывает обычно только сужение вен, меньшие дозы — расширение с последующим сужением или без него.

Закрытием этих венозных шлюзов исключаются из кровяного потока важные кровяные депо брюшной полости, печени и селезенки, а также легких. Минутный объем уменьшается, и вызванное расслаблением артериол и капилляров падение кровяного давления в разной степени, в зависимости от вида животного, углубляется и удлиняется до состояния тяжелого шока. Особенно сильно проявляется это закрытие печеночных шлюзов¹ у собаки, вследствие чего иногда исключается из кровообращения большое количество крови, давление в *v. porta* круто поднимается, и печень значительно набухает, в то время как в *v. cava* давление падает (рис. 41 на стр. 407). Это закрытие печеноч-

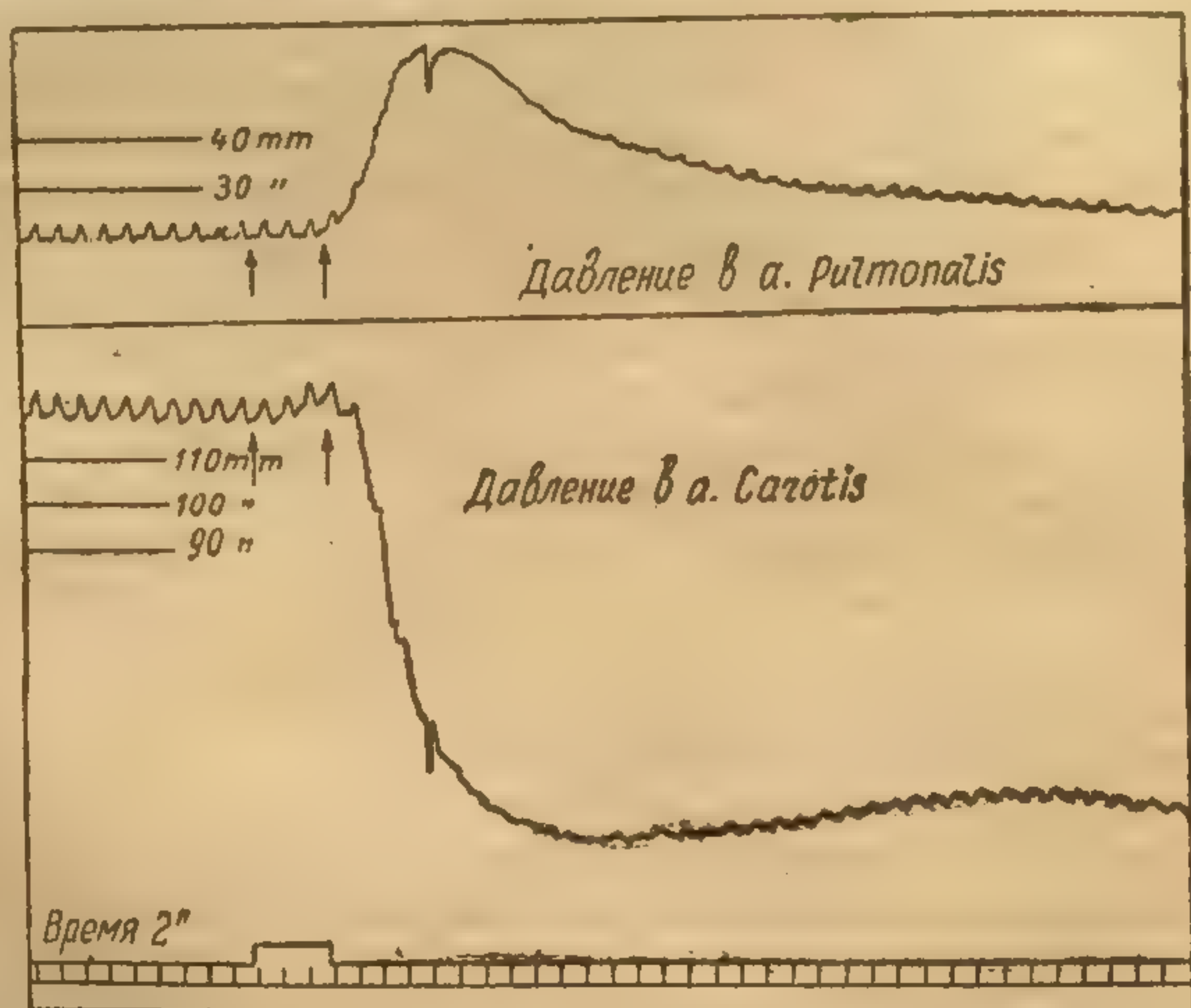


Рис. 74. Кошка (паральдегид и эфир). Стрелки — инъекция 0,5 мг гистамина. Падение давления в *a. carotis*, при одновременном повышении давления в *a. pulmonalis* (по Dale и Laidlaw²).

ных шлюзов может быть прекращено раздражением *n. sympathici*, а также адреналином (см. стр. 558 и рис. 56). Равным образом гистаминовое сужение сосудов легких (у собаки, кошки и кролика) вызывает застой в легочных артериях и правом сердце и падение давления в легочных венах, причем на кровообращение в легких может влиять также ■ вызываемый гистамином спазм бронхиальных мышц (рис. 74).²

Относительно быстрое выравнивание вызванных гистамином расстройств кровообращения наступает не только благодаря вмешательству регуляторов кровяного давления, но также и оттого, что гистамин еще сильнее, чем никотин и ацетилхолин, вызывает отделение

¹ Литература — см. стр. 420.

² Dale a. Laidlaw, Journ. of Physiol., 1910/11, vol. 41.

адреналина из мозгового вещества надпочечников и этим дает толчок к восстановлению нормального кровообращения.¹

У человека гистамин в количестве $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ г, введенный подкожно, вызывает образование волдыря с красной каймой (ср. стр. 336 и 417), далее покраснение кожи с ощущением жара и прилива крови к голове, иногда головокружение, головную боль и увеличение отделения желудочного сока. При введении внутривенно самых малых доз (0,015—0,03 мг) наступает ускорение пульса, при больших — тошнота, рвота, оглушение, даже потеря сознания с диспноэ у астматиков. По большей части кровяное давление у человека падает незначительно даже после подкожного или внутривенного введения больших доз (3—5 мг), так как у человека, в отличие от животных, расширяется не большинство периферических сосудов, а по преимуществу капилляры кожи и мозга, а также венул. Сужение же сосудов легких и бронхов, по крайней мере у здоровых людей, отсутствует. При этом учащение пульса повышает минутный объем. У человека мало выражено также выхождение плазмы (из сосудов *) и сгущение крови.

Высокая чувствительность сосудов кожи к гистамину используется с терапевтической целью для отвлекающего и перенастраивающего (раздражающего *) лечения путем применения обертываний, катафорезных ванн и мазей с гистамином в разведениях 1 : 10 000—20 000² (стр. 221).

Ацетилхолин образуется в рабочих органах, иннервируемых парасимпатическими нервами вследствие центрального или искусственного периферического возбуждения последних, и вызывает соответствующую функциональную деятельность³ органов. Из мышц сосудов парасимпатически возбуждаются диастолические «расширители», особенно сосудов кожи и мышц. На них и действует ацетилхолин. Результатом внутривенного введения ацетилхолина является поэтому, кроме замедления пульса (у сердца лягушки — вагусная остановка), сильное падение кровяного давления (ср. рис. 75). То и другое быстро проходит, так как ацетилхолин почти в момент его появления в крови расщепляется и теряет свое действие,⁴ образующийся же при этом

¹ H. H. Dale Brit. Journ. of exp. Path., 1920, vol. 1, p. 103; E. A. Molinelli, La secretion de Adrenalina, Tesis Buenos Aires, 1926; C. H. Kellawell, a. J. S. Cowell, Journ. of Physiol., 1922, vol. 57, p. 82.

² Deutsch, Med. Kl., 1931, Nr. 41; Bettmann, D. med. Woch., 1932, Nr. 26; Vas, ibid.

³ Dale, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1914, vol. 6, p. 147; O. Loewi, Pflüg. Arch., 1921, Bd. 189, S. 239; там же многочисленные дальнейшие работы O. Loewi с соавт., особенно 1924, Bd. 208, S. 694; 1926, Bd. 214, S. 678 и 689; Hinsey a. Gasser, Amer. Journ. of Physiol., 1928, vol. 87, p. 368; Bremer et Rylaut, comptes rendus Soc. biol., 1924, vol. 90, p. 982; ср. далее Weinland, Pflüg. Arch., 1912, Bd. 147, S. 171; Le Heux, ibid., 1919, Bd. 173, и 1921, Bd. 190; ср. H. H. Dale, Croonian Lectures, 1929, The Lancet и Verh. d. D. Pharm. Ges., 1932; Критический разбор у L. Ascher a. N. Scheinfeld, Journ. of Biol., 1932, vol. 92.

⁴ Loewi u. Navratil, Pflüg. Arch., 1926, Bd. 214, S. 678; H. H. Dale a. Dudley, Journ. of Physiol., 1920, vol. 68, p. 97; Engelhardt et Loewi, Arch. int. de Pharmacodyn., 1930, vol. 38, p. 287.

из него холин обладает только одной тысячной его действующей силы.¹ Если желательно расслабить на более длительный срок сосуды с помощью однократной инъекции ацетилхолина, то нужно одновременно ввести алкалоид физостигмин, препятствующий ферментативному расщеплению эфира холина² (т. е. ацетилхолина *). Более стоек чем ацетилхолин аналогично действующий хлорацетилхолин-хлоридмочевина, холацил (Cholacyl).³

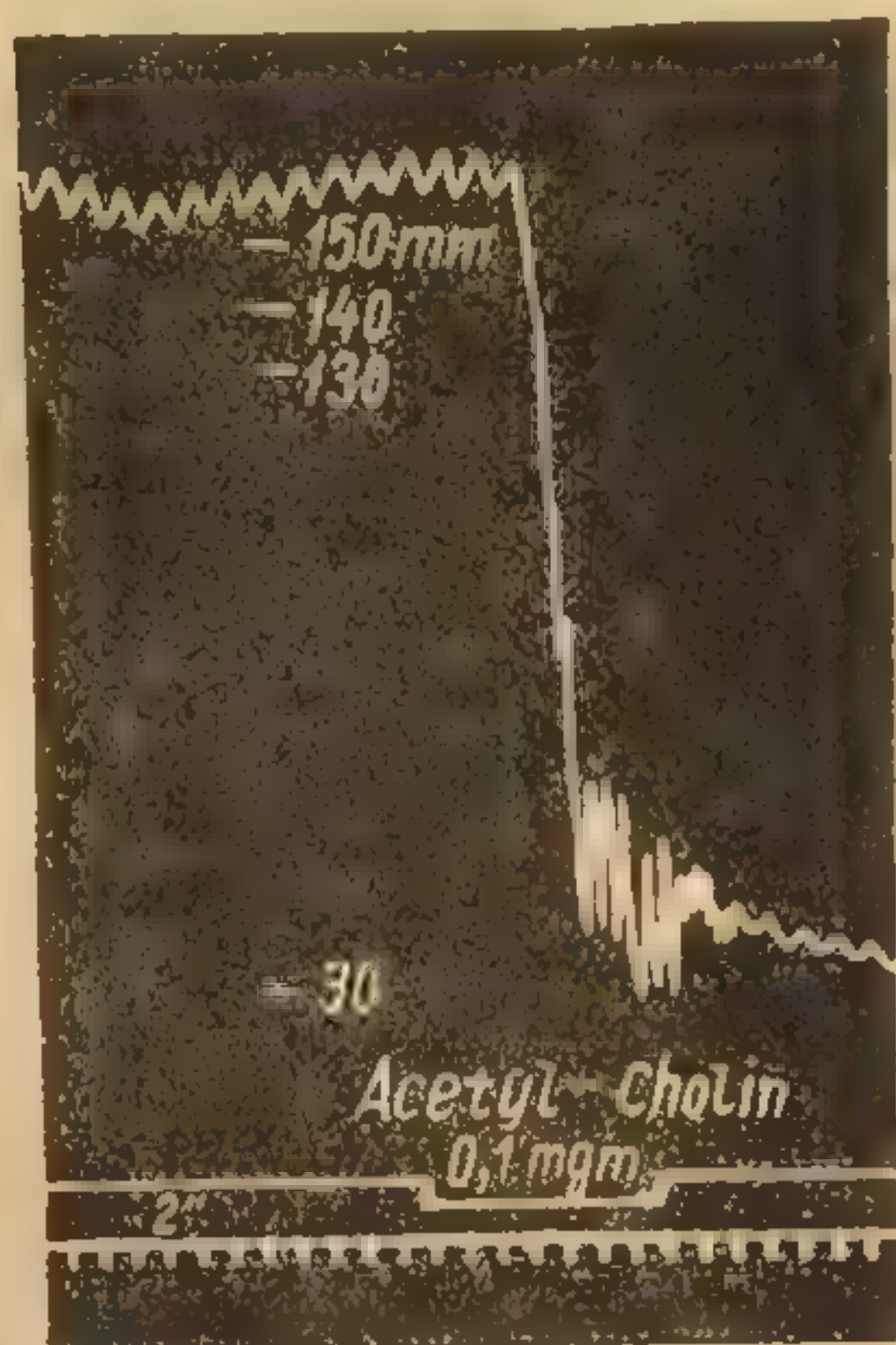


Рис. 75. Децереброванная кошка, искусственное дыхание, кровяное давление в а. carotis; после внутривенной инъекции 0,1 мг ацетилхолина.

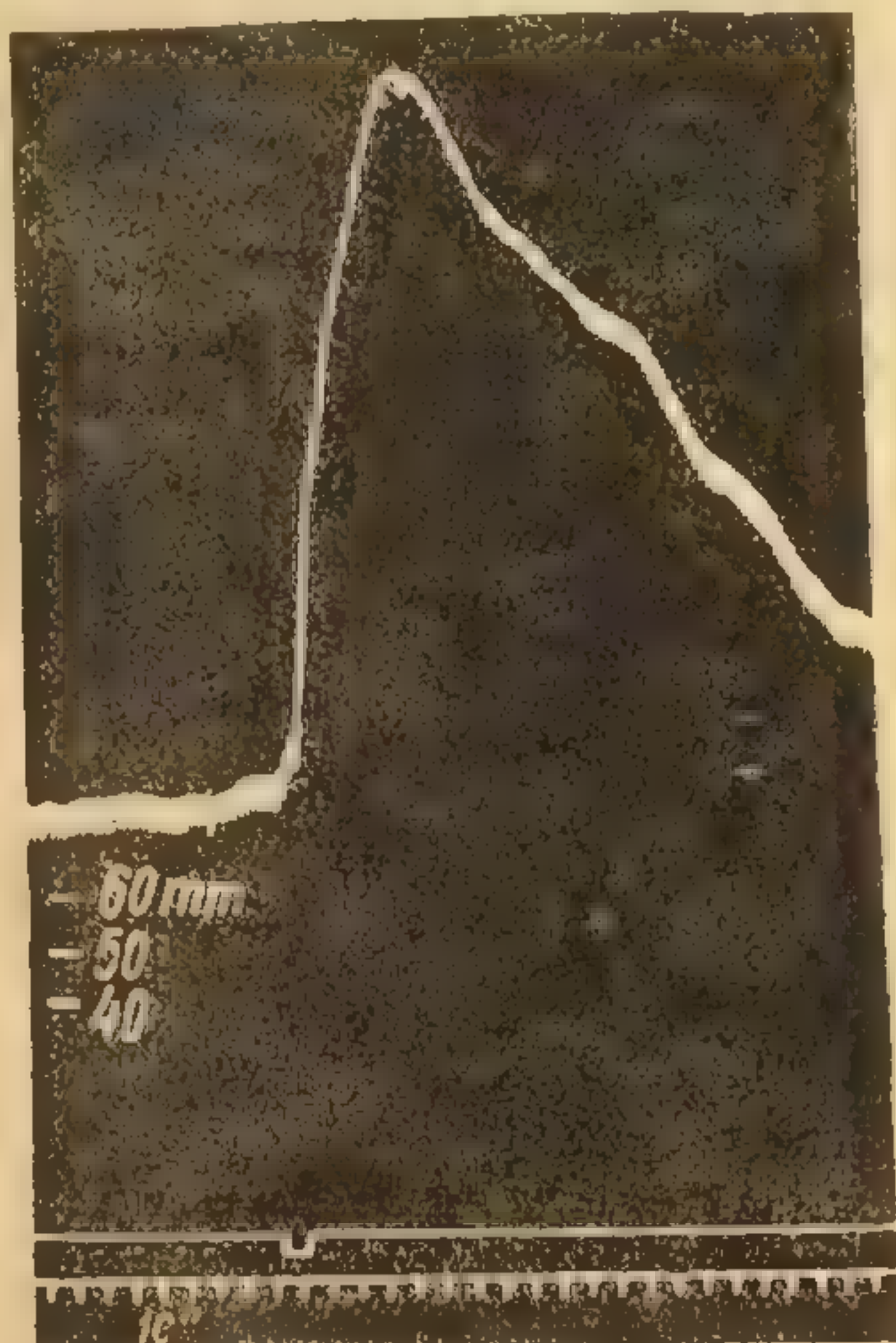


Рис. 76. То же — после инъекции 1 мг атропина и 5 мг ацетилхолина (по Dale).⁴

Синтетически полученный эфир холина и карбаминовой кислоты — лентин (Lentin)⁵ (стр. 259) в крови стоек, не разрушается в желудке при приеме per os и обладает еще в тысячу раз более сильным вагомиметическим действием, чем ацетилхолин.

Ацетилхолин, кроме своего парализуемого атропином вагомиметического действия, обладает еще рядом других влияний: а) в больших дозах он вызывает периферическое возбуждение симпатических,

¹ R. Hunt a. Taveau, Brit. med. Journ., 1906, vol. 2.

² O. Loewi, см. выше.

³ Glaubach и E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 110.

⁴ H. H. Dale, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1914, vol. 6; W. E. Dixon, Hefters Handb. d. exp. Pharm., Bd. 2/II, 1924. Там же указана литература.

⁵ H. Kreitmair, D. Tierärztl. Woch., 1932, Nr. 6, u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 164, S. 346; H. Nöll, ibid., 1932, Bd. 167, S. 158; далее W. Feldberg, ibid., 1932, Bd. 168, S. 287; W. Velten, ibid., 1933, Bd. 169, S. 223.

сосудосуживающих нервных узлов, так что, если исключить его вагосимметрическое действие (атропинизацией) или побороть его, то ацетилхолин вызывает повышение кровяного давления (ср. рис. 76): по видимому это связано отчасти с усиленной *продукцией адреналина*.¹ От больших доз ацетилхолина ($1 \cdot 10^{-6}$)² суживаются также и вены, например порталные.

В некоторых *высоко тонизированных мышцах* у животных он возбуждает рецептивное вещество, вызывая *длительную контрактуру*.³

Никотин. Только что разобранные действие ацетилхолина характерно и для *никотина* (Nicotinum), главной ядовитой составной части табака, пиридинметилпирролидина, но с той существенной разницей, что действие никотина гораздо длительнее, чем действие ацетилхолина.



Это является причиной того, что никотин может оказаться как остро действующим, так и хронически опасным ядом, хотя по характеру своего действия он соответствует ацетилхолину, образуемому непрерывно, но используемому только для мгновенной потребности организма. При помощи почти моментально разрушающегося в крови ацетилхолина экспериментально едва ли можно получить чрезмерно повышенное возбуждающее действие, переходящее в паралич, но это легко и наверное достигается при помощи никотина, вызывающего сильное сужение сосудов и повышение давления. Он при продолжающемся действии *быстро парализует* возбужденные первоначально вегетативные ганглиозные клетки, действуя на промежуточные образования, или синапсы, связывающие между собой пре- и постганглионарные отрезки вегетативных нервов (ср. стр. 233).

¹ Glaubach u. E. P. Pick, см. выше; Houssay a. Molinelli, Amer. Journ. of Physiol., 1926, vol. 77; Feldberg u. Minz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, Bd. 163, u. 1932, Bd. 165; указана литература; W. Feldberg, ibid., 1932, Bd. 168, S. 287.

² A. Fleisch, см. выше, стр. 460; J. Mc Michael, Journ. of Physiol., 1933, vol. 77, p. 399.

³ Riesser u. Neuschloss, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1921, Bd. 91 u. ff; Dale a. Gasser, Journ. of Pharm., 1926, vol. 29, p. 53.

Если лягушку отравить небольшим количеством *никотина*, то вскоре наблюдается замедление работы сердца, и обычно даже на короткое время оно останавливается в диастоле. Однако эта диастолическая остановка длится всего одну-две минуты и вскоре сердце снова бьется, как казалось бы — как нормальное, но в этой второй стадии тормозящие аппараты сердца проявляют своеобразную реакцию. Так, раздражение *p. vagi* не оказывает влияния; если же раздражать *sinus venosus* или нанести на сердце немного мускарина, то и отравленное никотином сердце останавливается в диастоле, как нормальное. Следовательно, вследствие отравления никотином сделалась непроницаемой та часть тормозящего аппарата, через которую должно пройти возбуждение при раздражении *p. vagi*, но которая лежит дальше от сердца, чем место воздействия при раздражении *sinus'a* или при введении мускарина. *Schmiedeberg*¹ назвал это место промежуточным (*Zwischenstück*). На кроличьем сердце такие выключаемые никотином части тормозного аппарата лежат на задней стенке предсердий.² Никотиновое торможение длится только несколько секунд (ср. рис. 77).



Рис. 77. Изолированное сердце кролика, питаемое по методу *Langendorff'a*; действие инъекции ■ кровь 3 см³ раствора дыма (по *Dixon'u*).

У человека при курении табака, как правило, наблюдается ускорение пульса на 6—10 ударов в минуту. Оно вскоре исчезает, но у привычных курильщиков затягивается.³ При привычном неумеренном курении оно переходит в жесткое сердцебиение и аритмию, вызванное (номотопным *) перевозбуждением, а вскоре и гетеротопным образованием возбуждения и мерцанием предсердий,⁴ так же, как и расстройством проведения.⁵ Кроме того, хроническое отравление никотином легко вызывает ангинозные страдания, а также и другие сосудистые спазмы и, повидимому, ускоряет развитие артериосклероза. То и другое, может быть, является следствием того, что ежедневно

¹ *O. Schmiedeberg*, Ber. d. Sächs.-Ak. d. Wiss., 1870, Bd. 22, S. 135; *Dixon*, см. выше.

² *F. Marchand u. A. W. Meyer*, Pflüg. Arch., 1912, Bd. 145.

³ *Nicolai u. Stähelin*, Zeitschr. f. exp. Path., 1910, Bd. 8.

⁴ *Yamada*, Mitt. Univ. Tokyo, 1921, Bd. 26; *Clerc et Deschamps*, Comptes rendus Soc. Biol., 1922, vol. 87 (no B. Kisch-Kum, Pharm. des Herzens, Bethes Handb., Bd. 7/1, S. 774 u. ff.).

⁵ *Yamada*, см. выше; *Joh. Hett*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, Bd. 88, S. 30.

и ежечасно вводимый в организм никотин вызывает ненормальное постоянное раздражение надпочечников и *отделение адреналина*.¹ Последний, при ежедневном введении в течение более длительного времени, в состоянии вызвать у кролика склеротическое изменение аорты.²

* Чувствительность надпочечников к никотину чрезвычайно высока, особенно в начале действия. По опытам Кузнецова, на изолированном надпочечнике кролика секреция адреналиноподобных веществ повышается в начале опыта в полтора раза при концентрациях никотина в питательной жидкости 1 : 25 000 000—600 000 000. Для воздействия в дальнейшем нужна концентрация 1 : 1 000 000. Для получения торможения секреции требуется длительное воздействие высоких концентраций 1 : 500 000 — 1 : 100 000 *. **

Отравление табаком не равнозначно отравлению чистым никотином, так как пиридин, коллидин (триметилпиридин *) и целый ряд других ядов⁴ участвуют в действии табачного дыма,^{5*} но никотин — наиболее вредная его часть.⁶

Наблюдаемые при сильном *остром* отравлении табаком явления: сперва медленный, а затем быстрый пульс, а также повышение секреций, усиленная перестальтика, тошнота и рвота, так же как бледность и чувство обморока, рассматривают как следствие действия никотина.

Достаточно ввести сразу в неразбавленном виде 0,05—0,1, т. е. 1—2 капли *чистого никотина* — основания в виде жидкости острого вкуса, чтобы убить человека при явлениях паралича дыхания. Это количество соответствует приблизительно половине содержащегося в одной сигаре. После экспериментального внутривенного введения небольшой дозы никотина наступает *значительное повышение кровяного давления* (особенно у кошки), а после большой дозы за ним следует понижение давления. Никотин и вещества, действующие подобно ему, вызывают *сильное выделение адреналина надпочечниками*⁷ (ср. об этом стр. 427).

¹ G. Mansfeld, Jahresber., 1908, Bd. 38, S. 1250; Eichholtz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1923, Bd. 99; Кузнецов (Kouznetzoff), ibid., 1927/28, Bd. 120, S. 135, 137; B. A. Houssay et E. A. Molinelli, Comptes rendus Soc. Biol., 1925, vol. 93, p. 1124 и 1133; Amer. Journ. of Physiol., 1926, vol. 76, p. 538.

² W. Erb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 54; Hering, Münch. med. Woch., 1929/30.

** А. И. Кузнецов (Kuznetzow), Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 120, Heft 3/4. *

⁴ Между прочим — окись углерода, а также метиловый спирт, количество которого в дыме от двадцати папирос равно приблизительно 40 мг; C. Neuberger u. B. Ottenstein, Bioch. Zeitschr., 1927, Bd. 188, S. 190.

^{5*} При курении табака образуются следующие летучие продукты: никотин, пиридин, пиколлин (метилпиридин), коллидин, цианистый водород, окись углерода, углекислоты и аммиак (Н. А. Меншуткин, лекции органической химии, 1901). *

⁶ Ср. Lehmann, Arch. f. Hyg., 1909, Bd. 68, u. 1912; Bd. 76; Münch. med. Woch., 1908, S. 723. Далее v. Frankl-Hochwart, Die nervösen Erkrankungen der Tabakraucher (Нервные болезни курильщиков), Wien 1912; также Zeitschr. f. Nervenheilkunde, 1913, Bd. 4, S. 128, и E. Lee, Quart. Journ. of exp. Physiol., 1908, vol. 1, а также Nicolai u. Staehelin, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1910, Bd. 8; о действии на психику: R. Wahl, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1920, Bd. 10; W. E. Dixon, The tobacco Habit (привычка к табаку). Brit. med. Journ., 1927; указана литература.

⁷ Cannon, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1911, vol. 3, p. 379; Dale a. Laidlau, Journ. of Physiol., 1913, vol. 45, p. 1; Stewart u. Rogoff, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1919, vol. 13, p. 183; ср. Eichholtz, см. выше. Такими, подобными никотину ядами, являются цитизин (Cytisin) и анагирин (Anagyris).

Мускарин. Еще ближе к ацетилхолину по своему действию и вероятному строению стоит мускарин, ⁸ $C_5H_{15}O_3N$; он находится в очень распространенном ядовитом грибе наших лесов — мухоморе (*Agaricus muscarius*, *Amanita muscaria*), из которого его можно извлечь кипящей водой. Мускарин, вместе с неядовитым холином и другими ядами неосновного, скорее токсальбумоидного характера встречается и в других грибах. ⁹

Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1875, vol. 4, p. 168.

...своему...
...линий...
...последний явл...
...не выяснено. ...
...будущее подоб...
...мускарин...
...зывается псевд...
...жарина своим к...
Если лягуш...
...же начи...
...становливается...
...несколько...
...состояние...
...паралич сердца...
...аздражение, де...
...риложения это...
...как это давно...
...действительны...
...препятствует...
...ает это действи...
...возбуждение бл...
Мускарин, е...
...енно интересен...
...какой, действие...
...искусствен...
...ного *p. vagus*. Э...
...воздействие нер...
...путем благодар...
...перве имеет мест...
...предположение,
...*L o e w i V a*
Если сердце...
...становка сердца,
...ем в это время в т...
...и другое сердце...
...повторится; сн...
...начинает сокращат...
...сердца возбуждаю...
...изменением пло...
...аются потенциал

По своему элементарному составу мускарин, получаемый из грибов, только на один лишний атом кислорода отличается от холина — $C_5H_{15}O_2N$ — и, вероятно, еще не выяснено. При обработке холина азотной кислотой получили основание, действующее подобно мускарину,¹ которое, однако, не является, как это думали вначале, мускарином, а представляет собой нитрозохолин $(CH_3)_3N(OH)CH_2CH_2ONO$ и называется *псевдомускарином*. Это основание фармакологически отличается от мускарина своим курареподобным действием, отсутствующим у мускарина.²

Если лягушке впрыснуть небольшую дозу мускарина, то *сердце* сейчас же начинает биться все медленнее и медленнее и, наконец, останавливается в состоянии *максимальной диастолы*. Предсердия уже несколько раньше прекращают свою деятельность. Диастолическое состояние сердца может сохраняться часами. Однако это не паралич сердца, так как всякое механическое или электрическое раздражение, достигающее желудочка, вызывает сокращение. Место приложения этого яда выясняется из *действия атропина*, который, как это давно известно, делает раздражение шейной части п. vagi недействительным. Точно так же и ядовитому действию мускарина *препятствует предшествующая атропинизация*, а последующая снимает это действие. Следовательно мускарин действует как *длительное возбуждение блуждающего нерва* (ср. рис. 78).

Мускарин, если не считать его токсикологического значения, особенно интересен потому, что это первый *невромиметический* яд, т. е. такой, действие которого точно совпадает с результатом естественного или искусственного раздражения нерва, в данном случае — *сердечного п. vagus*. Этим было подготовлено предположение, что, вообще, воздействие нервов на *рабочие органы* может происходить химическим путем благодаря местному высвобождению *гормона*,⁴ в самом же нерве имеет место электрическая передача возбуждения (N e r n s t) — предположение, которое получило твердую основу с открытием О. L o e w i *Vagusstoff'a* (ср. стр. 248, прим. 4 и стр. 373).

Если сердце *Aplysia* питать содержащим мускарин раствором, то наступает остановка сердца, но через некоторое время сердце снова начинает биться. Между тем в это время в тканях сердца еще достаточно мускарина для того, чтобы остановить другое сердце. Если к питающей жидкости прибавить еще мускарина, то явление повторится; снова наступает остановка, но через некоторое время сердце снова начинает сокращаться. S t r a u b⁵ сделал из этого вывод, что тормозящие аппараты сердца возбуждаются не *присутствием* некоторого количества мускарина в сердце, а изменением плотности или *концентрации* мускарина. Яды такого рода называются *потенциальными* или *ядами напряжения*. Впрочем эти наблюдения можно

¹ S c h m i e d e b e r g u. K o p p e; см. раньше; B ö h m, Herzgifte (сердечные яды), Würzburg 1871; H a r n a c k u. H a f e m a n n, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1883, Bd. 17.

² S c h m i e d e b e r g u. H a r n a c k, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1876, Bd. 6, S. 101.

³ Ср. B o e h m, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1885, Bd. 19, S. 87; H. M e y e r, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1893, Bd. 32, S. 101; D a l e a. E w i n s, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1914/15, vol. 6; B a r g e r, The simpler natural bases (Более простые естественные основания), London 1914.

⁴ D i x o n, Brit. med. Journ., 1906/II, p. 1807; Med. Magaz., 1907, aug.; D i x o n u. H a m i l l, Journ. of Physiol., 1909, vol. 38, Nr. 4.

⁵ W. S t r a u b, Pflüg. Arch., 1907, Bd. 119, S. 127.

^{1/40} Г. Мейер и Р. Готлиб—575

объяснить и исходя из повторного изменения состояния чувствительности к яду элементов путем связывания яда. ¹

Совершенно устранить вызванную мускарином остановку сердца удается только с помощью атропина, вызывающего невозбудимость мест воздействия мускарина и выключающего влияние *n. vagi* на места возникновения возбуждения в синусе и на границе предсердий и желудочков. Дальше этого влияние блуждающего нерва не распространяется и поэтому понятно, что многие вещества, которые действуют возбуждающе на подчиненные, лежащие в желудочке, «третичные» центры автоматии, ведут к прекращению диастолической (мускариновой) остановки, вызывая более или менее частые сокращения. ² В то время как действие атропина погашает все более или менее характерные изменения, наступившие от мускарина, раздражение желудочков не уничтожает диастолического характера сердечной деятельности, ■ торможение продолжается. Оно прерывается только повышением возбуждения двигательных аппаратов желудочка.

Атропин в малых дозах парализует в сердце исключительно те аппараты, которые возбуждаются мускарином. В опыте на изолированном сердце лягушки для этого достаточно уже дозы в $\frac{1}{50}$ мг атропина на 50 см³ питающей жидкости. ³ Возбудимость *n. vagi* к раздражению быстро убывает ⁴ и вскоре переходит в полную невозбудимость, когда ни раздражением блуждающего нерва или синуса, ни мускарином, ни ацетилхолином, ни никотином, ни пилокарпином почти невозможно вызвать торможение сердца. Паралич тормозных аппаратов атропином прекращается через некоторое время, различное для разных видов животных, что связано с более или менее быстрым разрушением атропина сывороткой крови. ⁵

Возбуждение тормозящих сердце аппаратов мускарином и угнетение их атропином, наблюдаемое на сердце лягушки, имеет место и у теплокровных животных; но у них остановка сердца или сильное замедление пульса вызывают, как вторичное последствие расстройства кровообращения, гораздо более бурные симптомы: аортальное давление после инъекции мускарина круто падает (ср. рис. 78). Во время диастолической остановки сердце максимально расслабляется, и остановка прерывается только несовершенными систолами. Так

¹ O. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 70, S. 351.

² Ср. Rothberger u. Winterberg, О видимом «параличе вагуса», Pflüg. Arch., 1910, Bd. 132, S. 233; Fröhlich u. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1919, Bd. 84, S. 267; H. Fühner, Heffters Handb. d. exp. Pharm., 1923, Bd. 1, S. 664; H. Langescker, О прорыве мускариновой остановки сердца раздражением *n. acceleranti*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 106, S. 1.

³ Harnack u. Hafemann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1883, Bd. 17, S. 145.

⁴ Kaufmann u. Donath, Wien. kl. Woch., 1913, № 29, принимают переходящее начальное возбуждение окончаний *n. vagi* атропином. По Danielopolu, очень малые дозы (0,1—0,5 мг) действуют возбуждающе на парасимпатические аппараты (Danielopolu, Comptes rendus Soc. Biol., 1922—1924). У людей старше 50 лет, а также у выздоравливающих после тифа или пневмонии атропин заметно не влияет на число пульсовых сокращений (Müller, Diss., Dorpat 1891; Crawford, Journ. of Pharm. a. exp. Ther., 1923, vol. 22). У хорошо тренированных спортсменов только большие дозы атропина (больше 1 мг) вызывают учащение пульса (E. Kauf. Wien. kl. Woch., 1926, № 8, см. литературу).

⁵ Fleischmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62, S. 518; Metzner, ibid., 1912, Bd. 68, S. 110.

как кровь из венозных частей обоих кругов кровообращения не может излиться в предельно переполненные предсердия, она застаивается в легких: следствием этого должно быть диспноэ, потому что застой крови влечет за собой недостаточное снабжение тканей кислородом; одновременно и кольцевая мускулатура бронхов приходит в судорожное сокращение. Таким образом причиной смерти оказывается задушение, если только не удастся спасти жизнь инъекцией атропина. Даже сильнейшее замедление пульса еще можно устранить атропином, и если сердце не повреждено слишком продолжительной асфиксией, оно быстро возвращается к норме. Атропин бессилен против парализующего мышцы курарного действия псевдомускарина.

При отравлении мухомором, кроме мускарина,¹ имеет значение еще другой, ближе не изученный токсин, находящийся в свежих

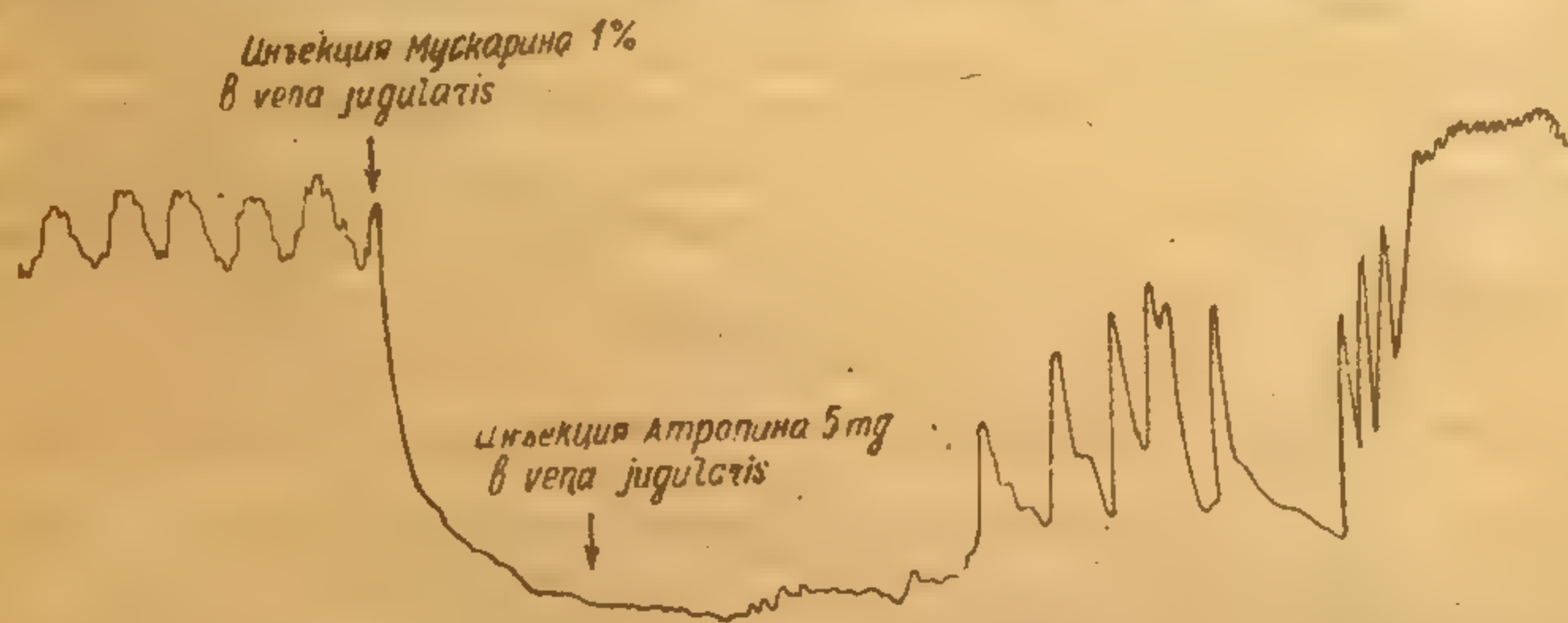


Рис. 78. Действие мускарина на кровообращение теплокровного (кривая кровяного давления).

грибах, но разрушающийся при сушке их.² Он вызывает повышение рефлексов и иногда смертельные судороги, против чего атропин бессилен.³ Вследствие совместного действия этих различных ядов отравление мухомором у человека значительно отличается от действия чистого мускарина на животных.⁴

Первые признаки чистого действия мускарина — виде жевательных движений и облизывании со слюноотечением наступают у животного (кошки) уже через несколько минут после подкожной инъекции нескольких миллиграммов мускарина. Затем следует урчание в животе, спазм глотательных мышц, рвота, дефекация и тенезмы, а также сужение зрачка, могущее дойти до полного его исчезания. Частота пульса падает до нескольких ударов, дыхание становится диспноетическим, животные не могут держаться на ногах и падают на бок. Смерть наступает при коротких судорогах вследствие остановки дыхания, в то время как еще происходят редкие сокращения сердца. Атропин может еще спасти уже умирающее животное. Однако при отравлении мухомором целесообразно после атропина применить еще уголь для связывания токсина.

¹ O. Schmiedeberg u. R. Korppe, Das Muskarin, Leipzig 1869.

² В некоторых местностях без вреда едят высушенные и затем основательно вываренные мухоморы.

³ Harmsen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1903, Bd. 50, S. 361.

⁴ Cp. Mattes, Berl. kl. Woch., 1888, Nr. 35; Wutscher, Wien. med. Presse, 1872, S. 1079.

Действие самого опасного из всех грибов — *Amanita phalloides* или *Agaricus bulbosus* не имеет ничего общего с мускарином. Наряду с другими ядовитыми веществами, он содержит гемолитический яд (гемолизин из *Amanita*).¹ Однако этот яд не имеет значения при отравлении человека, потому что, подобно гемолитическим сапони-нам (ср. т. II, стр. 23 и 183), он не вызывает отравления при введении через кишечник.

Но в *Amanita phalloides* содержится необычно ядовитый аманито-токсин, который в опыте на животном вызывает, подобно фосфору, *жировое перерождение печени* и *множественные кровоизлияния* — явления, характерные и при смертельных отравлениях у человека.

Отравление у человека² обычно похоже на *тяжелый приступ холеры*: понос со рвотой, сгущение крови, быстрое падение сил и слабость сердца. Начиная с третьего дня наступает *увеличение объема печени* и чувствительность ее к надавливанию, изредка желтуха. Секция обнаруживает *жировое перерождение печени и почек*. В тяжелых случаях гастроэнтерит всегда сопровождается мозговыми расстрой-ствами. При самых тяжелых отравлениях уже вскоре после начала заболевания наступают коматозное состояние и коллапс.³ Между обеими формами имеются всевозможные переходы.

Причиной отравления является сходство *Amanita* с настоящим шампиньоном (*Agaricus campestris*).

Различие — обычно имеющиеся на верхней стороне шляпки бородавчатые чешуйки и белые пластинки на нижней стороне ее у этого ядовитого гриба — в отличие от розово- или темнобуро-окрашенной нижней стороны шляпки у шам-пиньона. Явления отравления всегда наступают после латентного периода, для-щегося не менее 10—12 часов, но затем они быстро развиваются до опасного состоя-ния. Поэтому обычно мало надежды удалить еще невсосавшийся яд из желудочно-кишечного канала, но зато следует попытаться помочь обезвреживающей и регене-рирующей деятельности печени, тяжело и, вероятно, опасно для жизни повре-жденной грибным токсином, введением большого количества виноградного сахара (20% внутривенно) вместе с инъекциями инсулина (с целью обогащения печени гликогеном по способу U m b e r'a).⁴

Пилокарпин, физостигмин, атропин. Для полноты изложения на-помним здесь еще раз о пилокарпине и физостигмине. Однако их дей-ствие на кровообращение по сравнению с остальным характером дей-ствия отходит далеко на задний план. После введения большой дозы (0,01 г) *пилокарпина* наступает обычно в качестве симптома, сопут-ствующего остальным проявлениям его действия, умеренное замедле-

¹ A b e l a. F o r d, Journ. of biol. Chem., 1907, vol. 2, p. 273; F o r d, Journ. of exp. Med., 1906, vol. 8, p. 437, a. Journ. of Pharm., 1909, vol. 1, p. 275; R a b e, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 9, S. 352.

² Cp. S a h l i, S c h ä r e r u. S t u d e r, Mitt. d. Naturforscherges. zu Bern, 1886, S. 75; H e g i, D. Arch. f. kl. Med., 1900, Bd. 65, S. 385; S c h u l t z e, Münch. med. Woch., 1917, Nr. 25; R. K o b e r t, D. Arch. f. kl. Med., 1918, Bd. 127; T r e u p e l u. R e h o r n, D. med. Woch., 1920, Nr. 19/20; L. W e i s m a n n, Arch. f. kl. Med., 1924, Bd. 145.

³ S c h ü r e r, D. med. Woch., 1912, Nr. 12.

⁴ U m b e r, Kl. Woch., 1922, Nr. 32; cp. A. B u r e s c h, ibid., 1932, Nr. 34. с литературой; P. F. R i c h t e r, Med. Kl., 1924, Nr. 40; B l a n k, Münch. med. Woch., 1920, S. 1032.

ние сердцебиений вследствие никотиноподобного возбуждения узлов *n. vagi* в сердце. При нанесении пилокарпина непосредственно на ганглии мозгового ствола он возбуждает сосудорасширители и центры блуждающего нерва.¹ Ни непосредственно через кровь, ни рефлекторно с *a. carotis*² этого действия он почти не проявляет.

Относительно физостигмина мы знаем, что он косвенно усиливает и удлиняет исходящее от *n. vagus* возбуждающее действие,³ потому что предохраняет «вагусное вещество» от быстрого разрушения.⁴ Поэтому в некоторых случаях его можно с пользой применить для получения брадикардии путем поддержания желательного действия *n. vagi*.⁵ Непосредственное действие физостигмина на сердце состоит в повышении возбудимости самой сердечной мышцы,⁶ что едва ли имеет практическое значение.

Уже упоминавшийся несколько раз атропин⁷ (ср. стр. 248, прим. 4, и стр. 466 и др.) снимает с мионевральных парасимпатических концевых образований⁸ воздействие автогенных или введенных извне возбуждающих веществ. Поэтому он вызывает сильный перевес симпатических возбуждений, что для сердца означает учащение пульса

¹ Cushing, Proc. Nat. Ac. of Sci. U. S. A., 1931, vol. 17, p. 163 a. 239 (см. стр. 416).

² По опытам на себе Blomberg'a и Rönnel'a (Arch. int. de Pharmacodyn., 1930, vol. 57, p. 369) введение пилокарпина человеку подкожно в дозах по 5—10 мг вызывает расширение кожных сосудов (с повышением температуры кожи) и обусловленное главным образом этим умеренное увеличение минутного объема.

³ Loewi u. Mansfeld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, Bd. 62.

⁴ O. Loewi u. E. Navratil, Pflüg. Arch., 1926, Bd. 214, S. 689; E. Engelhardt u. O. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, Bd. 150, S. 1; Matthes, Journ. of Physiol., 1930, vol. 70; ср. Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1917, Bd. 82, S. 1: растворы физостигмина 1 : 1 000 000 могут повысить чувствительность гладкой мускулатуры пиявки к ацетилхолину в миллион раз.

⁵ Kaufmann, Wien. kl. Woch., 1912, Nr. 28; Winterberg, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1907, Bd. 4; Harnack, ibid., 1908, Bd. 5; O. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 70; ср. также о замедлении и перерыве проведения возбуждения: Rothberger u. Winterberg, Pflüg. Arch., 1910, Bd. 132, S. 233.

⁶ Harnack u. Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1876, Bd. 5, S. 401; литература у Langescker'a, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1925, Bd. 106; большие дозы физостигмина могут привести к экстрасистолам предсердий и желудочка, иногда к мерцанию; ср. H. Winterberg, Pflüg. Arch., 1908, Bd. 122, S. 361; van Egmond, ibid., 1920, Bd. 180, S. 149; об «амфотропном» действии физостигмина на человеческое сердце см. Danielopolu et Carniol, Journ. de Physiol. et de Path. gén., 1923, vol. 21, p. 704. О тормозящем влиянии строфантина на контрактуру сердца лягушки, вызванную физостигмином, см. Fröhlich u. Pick, Zbl. d. exp. Med., 1920, Bd. 11, S. 89; L. Berk, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1932, Bd. 168, S. 638. О действии ээрина на полоски, вырезанные из сердца черепахи, см. Greene a. Maneval, Journ. of Pharm., 1932, vol. 46.

⁷ Подробный обзор более старой литературы см. у A. R. Cushty, Heffters Handb. d. exp. Pharm., 1924, Bd. 2/II, S. 599; Journ. of Physiol., 1910, vol. 41, p. 233.

⁸ Ср. O. Loewi u. E. Navratil, Pflüg. Arch., 1924, Bd. 206, S. 123.

(см. стр. 373) с усиленным кровоснабжением венечных сосудов¹ и усиление проведения, а для кровяного давления — значительное повышение. Но одновременно во всей сосудистой области кожи расширяются капилляры, так что при сильном действии кожа становится красной, как при скарлатине, причем температура ее повышается.²

Средства, парализующие сердце. Если какое-нибудь средство вводится внутривенно с целью общего действия, оно прежде всего попадает в правое сердце и притом разведенным лишь притекающей вместе с ним венозной кровью. Только прохождение через малый и половину большого круга доводит яд до разведения и распределения, потребного для желаемого действия на нервную систему или весь организм. Сердцу, следовательно, приходится выдерживать воздействие почти всего количества введенного вещества, и поэтому очень многочисленные, обычно относительно безвредные для сердца вещества при введении их в вену становятся для него опасными. В этих случаях следует в особенности помнить об опасности такого действия многих комплексных соединений металлов — ртути, висмута, сурьмы, мышьяка, золота и т. д., не говоря уже о собственно сердечных ядах. Поэтому надо принять за правило делать внутривенные введения во всех без исключения случаях очень медленно, чтобы средство поступало в сердце в достаточном разведении.

Типичным веществом из числа остро парализующих сердце является хлоралгидрат в высокотоксических дозах. Сердце лягушки, отравленное хлоралгидратом, сокращается все медленнее и медленнее, и во время долго длящейся диастолы становится более вялым и более растянутым, чем в норме; систолы делаются все несовершеннее, наконец наступает полная остановка в диастоле. Всякое механическое, химическое или электрическое раздражение в начале диастолической остановки еще вызывает сокращение сердца. Атропин не может прекратить ее. Позднее происходит и уменьшение сократительности. Хлоралгидрат, следовательно, действует прежде всего отрицательно хронотропно и менее сильно и обычно несколько позже отрицательно инотропно. Возбудимость и проведение возбуждения менее подвержены влиянию этого вещества.³ Вообще, можно сказать, что парализующие вещества оказывают влияние в одном направлении, но в коли-

¹ Santesson u. Hedbom, Scand. Arch. f. Physiol., 1898, Bd. 8, S. 168. u. K. Hedbom, ibid., Bd. 171, u. Bd. 9, S. 1; Anrep u. Segall, Journ. of Physiol., 1926, vol. 61; Heart, 1927, vol. 13, p. 239; Anrep a. Stacey, Journ. of Physiol., 1927, vol. 64, p. 187; Rein, Verh. d. D. Ges. f. inn. Med., 1931, S. 247; O. Krauer, ibid., 1931, S. 237; малые дозы атропина снимают хронотропное действие сердечного п. vagi, не устраняя вызванного под влиянием п. vagi спазма венечных сосудов; только большие дозы атропина выключают и это вазомоторное действие (ср. стр. 342).

² Ср. I. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, Bd. 42, S. 399; ibid., 1882, Bd. 15, S. 248. Несмотря на хронотропное и инотропное усиление сердца и расширение сосудов кожи атропин в опыте на животных вызывает относительно небольшое увеличение минутного объема: T. Odaira, Tohoku, Journ. of exp. Med., 1925, vol. 6, p. 523; T. R. Harrison, Balock, Pilcher a. Wilson, Am. Journ. of Physiol., 1927, vol. 83, p. 284.

³ Boehme, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 52, S. 346.

чественном отношении различно на инотропные (сократительные), батмотропные (возбудимые) и дромотропные (проведения возбуждения) свойства сердца. В то же время хронотропные свойства [возникновение возбуждения (их частота)] подчиняются особым законам.

Не может быть никаких сомнений в том, что для возникновения возбуждения в сердце имеются особые аппараты. Будем ли мы относить эту функцию, согласно неврогенной теории, к нервным образованиям или же, по миогенной теории, к особому виду мышечных клеток, все равно, надо признать, что эти аппараты подпадают под действие ядов. При этом и верхушка сердца, у которой при обычных условиях отсутствует способность к образованию возбуждений и (отжатие) не сокращается, все же еще обладает характерными для сердечной мышцы свойствами: проводимостью, так как искусственное раздражение с любого места вызывает одновременное сокращение всей верхушки, и рефрактерным периодом. Так же, как для всего сердца, и для нее имеет место независимость величины сокращения от силы действующего сверхпорогового раздражения. Хлоралгидрат, как показал R o h d e,¹ лишает верхушку сердца почти полностью этих характерных свойств, между тем как способность отвечать на отдельные электрические раздражения, а также проведение возбуждения все еще сохранены, вследствие чего верхушка сердца в ответ на действующее минимальное раздражение все еще сокращается как единое целое. Так как одновременно с этими изменениями характерных признаков сердечной деятельности парализуется и возникновение возбуждения в целом сердце, то при этих условиях сердце становится похожим в смысле его реакции на отрезок кишки² или сердца *Limulus* (C a r l s o n³), нервные двигательные центры которых анатомически были отделены от мышц. По аналогии с упомянутыми случаями можно принять, что хлоралгидрат является ядом, который, вообще, парализует нервные центры раньше, чем нервные волокна и мышцы, и поэтому при помощи его можно достигнуть функционального выключения тех свойств сердца, которые зависят от нервных центров.⁴

Повреждение хлоралгидратом возникновения возбуждения объясняется и наблюдениями L o e w i,⁴ нашедшего, что раздражение п. vagi у хлорализованных животных действует особенно сильно и долго и может даже, при более сильном отравлении, повести к смертельной остановке сердца.

Для применения хлоралгидрата в качестве лекарства у человека это экспериментально вызываемое отравление сердца имеет только то значение, что у больных с тяжелым заболеванием сердца надо воздерживаться от использования этого в остальном превосходного снотворного и заменить его другими, совершенно безопасными для кровообращения, снотворными или успокаивающими средствами.

Тот факт, что проведение возбуждения типичными парализующими сердце ядами повреждается часто еще раньше, чем другие места (функции), можно доказать и для других веществ, например для хлороформа. При соответствующей дозировке вызываемая хлороформом остановка сердца лягушки наступает не от угасания возникновения возбуждений, а от выпадения возбуждений, притекающих к желудочку из венозного синуса, так как вторая лигатура S f a n n i u s ' a — на атрио-вентрикулярной границе пробуждает ясную «автоматию желудочка». Более высокие концентрации хлороформа устраняют, конечно, и возбудимость подчиненных центров, повреждая самую сократимость мышцы.

¹ R h o d e, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 54, S. 104.

² C r. M a g n u s, Опыты над переживающей тонкой кишкой, II. Mitt., Pflüg. Arch., 1904, Bd. 103.

³ C a r l s o n, Amer. Journ. of Physiol., 1904, vol. 12, 1905, vol. 13.

⁴ L o e w i, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, Bd. 70, S. 323.

Проводящие возбуждение волокна Пуркинье сами, повидимому, очень стойки и живучи; наоборот, место перехода между проводящими раздражение волокнами и сердечной мышцей является ближайшим, т. е. наиболее чувствительным, и повреждается (E. P. Risk, Kl. Woch., 1924, Nr. 16).

Уже в общем обзоре наркотиков жирного ряда упоминалось, что все содержащие галоиды наркотики легче повреждают органы, чем не содержащие их. Всего важнее это помнить по отношению к хлороформу, об опасности применения которого уже было указано (стр. 170).

Здесь следует еще раз напомнить и об опасности применения хинина при слабости сердечной мышцы (см. стр. 527.)

Подобно этим анестезирующим, также и многочисленные другие вещества, принадлежащие к другим фармакологическим группам, замедляя сердцебиения и парализуя сердце, приводят его в конце концов к диастолической остановке. Сюда надо отнести и желчно-кислые соли. Они замедляют сердечную деятельность тоже через центр п. vagi. При сильно выраженном действии яда поражается, однако, и возникновение возбуждения в самом сердце. Это представляет интерес с точки зрения патологии, замедления пульса при желтухе, которое, как правило, устраняется атропином.

Однако это не исключает того, что при резком токсическом действии желчных кислот, наблюдаемом при отравлении большими дозами сердца лягушки или же изолированного сердца теплокровных, наступает и паралич двигательных аппаратов, не устранимый атропином.

Сочетание разнообразных расстройств возникновения возбуждения, проведения возбуждения и расстройств сердечной мышцы имеет значение в особенности при отравлениях аконитином, дельфинином и вератрином. При введении всех этих ядов, после преходящего вагусного замедления сердца, наступает особенно характерное развитие гетеротопного возникновения возбуждения, которое ведет к очень частым вентрикулярным и аурикулярным экстрасистолам, наступающим приступами или держащимися длительно, а также к аурикулярной тахисистологии, бигеминии, автоматии желудочков, иногда и к мерцанию их. Атриовентрикулярное, а также и интравентрикулярное проведение возбуждения при этом замедлено, а иногда вовсе прервано, вследствие чего может развиваться полная диссоциация между сокращениями предсердия и желудочка и даже обратная последовательность сокращения.

Особенно ясно выраженное при аконитине повышение возбудимости и укорочение рефрактерной фазы сердечной мышцы постепенно переходит в уменьшение возбудимости с удлинением рефрактерной стадии желудочка и в полную невозбудимость, при которой даже непосредственные электрические раздражения больше не вызывают сокращений. В то время как аконитин и дельфинин приводят сердечную мускулатуру в состояние паралитической вялости, при отравлении вератрином, а также строфантином и растворимыми солями бария и свинца, наступает систолическая контрактура желудочка.

алоси, что
ганы, чем
ю и хлоро-
(стр. 170).
ния хицина

ные другие
группам.
го ■ конце
и желчно-
через центр
ся, однако.
тавляет ин-
и желтухе,

ком действи
ердца лягушки
двигательных

возбуждения.
имеет значе-
ном и верат-
о вагусного
итие гетеро-
чень частым
ающим при-
ярной тахи-
к мерцанию
е проведение
о, вследствие
ениями пред-
сокращения.
ение возбуди-
цы постепенной
рефрактерной
торой даже не-
е вызывают со-
водят сердечную
при отравлении
ми солями бар-
лудочка.

30 руб.

Медер
и
Доминго

ЭКСПЕРИМЕН-
ТАЛЬНАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ

ТОМ
I